

IRACEMA AUGUSTA CARVALHO CORTEZ MUNIZ

*FLUXO SANGÜÍNEO CEREBRAL NO PERÍODO NEONATAL
E CORRELAÇÃO COM O DESENVOLVIMENTO
NEUROPSICOMOTOR NO SEXTO MÊS DE VIDA EM
LACTENTES A TERMO PEQUENOS PARA
IDADE GESTACIONAL*

CAMPINAS

2002

IRACEMA AUGUSTA CARVALHO CORTEZ MUNIZ

***FLUXO SANGÜÍNEO CEREBRAL NO PERÍODO NEONATAL
E CORRELAÇÃO COM O DESENVOLVIMENTO
NEUROPSICOMOTOR NO SEXTO MÊS DE VIDA EM
LACTENTES A TERMO PEQUENOS PARA
IDADE GESTACIONAL***

*Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação
em Saúde da Criança e do Adolescente, da Faculdade de
Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas,
para obtenção do título de Mestre em Saúde da Criança e
do Adolescente, área de concentração Pediatria.*

ORIENTADORA: PROFA. DRA. VANDA MARIA GIMENES GONÇALVES

CAMPINAS

2002

INIDADE DE
IP CHAMADA T/UNICAMP
M925f
/ _____ EX _____
TOMBO BCI 50543
PROC 16.837/02
C _____ DI _____
PREÇO R\$ 11,00
DATA 23/08/02
Nº CPD _____

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

CM00172320-9

BIB ID 252397

M925f

Muniz, Iracema Augusta Carvalho Cortez

Fluxo sanguíneo cerebral no período neonatal e correlação com o desenvolvimento neuropsicomotor no sexto mês de vida em lactentes a termo pequenos para idade gestacional / Iracema Augusta Carvalho Cortez Muniz. Campinas, SP : [s.n.], 2002.

Orientador : Vanda Maria Gimenes Gonçalves

Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Doppler- ultra-sonografia. 2. Desnutrição fetal. 3. Recém-nascido. 4. Crianças Desenvolvimento. 5. Ultra - sonografia. I. Vanda Maria Gimenes Gonçalves. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Banca Examinadora da Tese de MESTRADO

Orientadora:

Profa. Dra. Vanda Maria Gimenez Gonçalves

Membros:

1. Profa. Dra. Vanda Maria Gimenez Gonçalves

2. Prof. Dr. Sérgio Tadeu Martins Marba

3. Prof. Dr. José Luis Dias Gherpelli

Curso de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 2002

200209151

DEDICATÓRIA

*A meus queridos pais, Múcio e Maria Ana,
pelo amor incondicional, apoio e incentivo
constantemente ao longo da minha vida.*

*A meu marido Cláudio pela compreensão,
companheirismo e ajuda sincera ao longo
desta caminhada.*

*A meu filho Felipe Augusto pelos inúmeros
momentos em que estive ausente do seu mundo
de criança.*

AGRADECIMENTOS

A DEUS, pelo seu imenso amor e grandeza, pelo dom da vida e do discernimento, e por nos permitir executar esta tarefa.

Aos Professores Doutores Vanda Maria Gimenes Gonçalves e Abimael Aranha Netto, meus sábios orientadores, exemplos de profissionalismo e competência, pelos valiosos ensinamentos, orientações e confiança que me depositaram na realização deste projeto.

Ao Professor Doutor Sérgio Tadeu Martins Marba, chefe da Unidade Neonatal do CAISM (Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher) e ao Dr. Luiz Eduardo de Figueiredo Vinagre, médico contratado do Serviço de Neonatologia, pelos ensinamentos em ultra-sonografia cerebral.

Aos demais membros da Unidade Neonatal do CAISM, pela receptividade e carinho.

À equipe multidisciplinar do GIADI (Grupo Interdisciplinar de Avaliação do Desenvolvimento Infantil), pela competência e empenho na aplicação das Escalas Bayley de Desenvolvimento Infantil.

Ao CEPRE (Centro de Estudos e Pesquisa em Reabilitação Infantil), pela aprovação desta pesquisa.

Aos pais e crianças, pela gentil contribuição para a realização deste estudo.

Ao Edson Zangiacomí Martínez, pela excelente análise estatística.

As secretárias Simone Cristina Ferreira, Andréia Cristina de Oliveira e Valquíria Barbosa Gregório, pela disponibilidade e constante auxílio.

Aos verdadeiros amigos, sempre presentes em minha vida, que iluminaram meu caminho e acalmaram meus anseios, os meus sinceros agradecimentos e a certeza de que foram maravilhosos!

"Não basta ensinar ao homem uma especialidade, porque se tornará assim uma máquina utilizável e não uma personalidade. É necessário que adquira um sentimento, um senso prático daquilo que vale a pena ser empreendido, daquilo que é belo, do que é moralmente correto"

(Albert Einstein)

Este trabalho foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP (Processo 00-02884-3).

	PÁG.
RESUMO	<i>xxxiii</i>
1. INTRODUÇÃO	37
2. OBJETIVOS	45
2.1. Objetivo geral.....	47
2.2. Objetivos específicos.....	47
3. REVISÃO DA LITERATURA	49
3.1. Desenvolvimento anatômico do sistema nervoso central.....	51
3.2. Métodos de avaliação do desenvolvimento infantil.....	55
3.3. Desenvolvimento neuropsicomotor e indicadores de risco.....	60
3.4. O desenvolvimento neuromotor de lactentes.....	65
3.5. O fluxo sanguíneo cerebral no período neonatal.....	69
3.6. Métodos de avaliação do fluxo sanguíneo cerebral.....	73
3.7. A desnutrição intrauterina.....	80
4. MATERIAL E MÉTODOS	89
4.1. Desenho do estudo.....	91
4.2. Tamanho amostral.....	91
4.3. Seleção de sujeitos.....	91
4.3.1. Critérios de inclusão no estudo.....	92
4.3.2. Critérios de exclusão do estudo.....	92
4.3.3. Critérios de descontinuação.....	92

4.4. Variáveis estudadas e conceitos.....	93
4.4.1. Variável independente.....	93
4.4.2. Variáveis dependentes.....	93
4.4.3. Variáveis de controle.....	94
4.5. Método de coleta e processamento de material.....	98
4.5.1. Para avaliação do fluxo sanguíneo cerebral.....	98
4.5.2. Coleta da amostra sanguínea.....	99
4.5.3. Medidas fisiológicas.....	100
4.5.4. Escalas Bayley de desenvolvimento infantil.....	100
4.6. Coleta e processamento dos dados.....	102
4.7. Acompanhamento dos sujeitos.....	103
4.8. Análise dos dados.....	104
4.9. Aspectos éticos.....	104
5. RESULTADOS.....	107
6. DISCUSSÃO.....	121
7. CONCLUSÕES.....	141
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	145
9. SUMMARY.....	149
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	153
11. ANEXOS.....	175

LISTA DE ABREVIATURAS

ACA	Artéria cerebral anterior
ACM	Artéria cerebral média
AIG	Adequado para a idade gestacional
AU	Artéria umbilical
BSID I	Escalas Bayley de Desenvolvimento Infantil I
BSID II	Escalas Bayley de Desenvolvimento Infantil II
BPN	Baixo peso ao nascimento
CaO ₂	Conteúdo arterial de oxigênio
CAISM	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
CEPRE	Centro de Estudos e Pesquisa em Reabilitação Infantil
CIU	Crescimento intra-útero
Cm	Centímetro
CO ₂	Gás carbônico
Cp	Centipoise
DN	Data de nascimento
DNA	Ácido desoxidorribonucléico
DDST	Teste de Triagem do Desenvolvimento de Denver
DENVER II	Teste de Triagem do Desenvolvimento de Denver II
DLN	Dentro dos limites normais
DP	Desvio padrão
DHEG	Doença hipertensiva específica da gravidez
ECMO	Oxigenação por Membrana Extracorpórea

FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
FSC	Fluxo sanguíneo cerebral
GIADI	Grupo Interdisciplinar de Avaliação do Desenvolvimento Infantil
H ₂ ¹⁵ O	Água marcada
HIV	Hemorragia intraventricular
IG	Idade gestacional
IP	Índice de pulsatilidade
IPR	Índice Ponderal de Rohrer
IPC	Idade pós-conceptual
IPN	Idade pós-natal
IR	Índice de Resistência de Pourcelot
IS	“Index Score”
LEDI I	Laboratório de Estudos de Desenvolvimento Infantil I
MAI	Teste de Avaliação do Movimento do Bebê
MBPN	Muito baixo peso ao nascimento
MEINDEX	“Index Score” da Escala Mental de Desenvolvimento Infantil
MOINDEX	“Index Score” da Escala Motora de Desenvolvimento Infantil
NIRS	Espectroscopia Próxima ao Infravermelho
<i>n</i>	Número de sujeitos
NO ₂	Dióxido de nitrogênio
O ₂	Oxigênio
P ₁₀	Percentil 10
PA	Performance alterada

PLA	Performance levemente alterada
PSA	Performance significativamente alterada
PaCO ₂	Pressão parcial de gás carbônico
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica
PC	Perímetro cefálico
PET	Tomografia por Emissão de Pósitrons
PFMAI	Avaliação da Postura e Coordenação Motora Fina de Lactentes
PIG	Pequeno para a idade gestacional
PN	Peso ao nascimento
QD	Quociente de desenvolvimento
QI	Quociente de inteligência
RCIU	Retardo de crescimento intra-útero
RN	Recém-nascido
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
RNT	Recém-nascido a termo
RNPT	Recém-nascido prematuro
RS	“Raw Score”
RVC	Resistência vascular cerebral
RVP	Resistência vascular periférica
SNC	Sistema nervoso central
SNP	Sistema nervoso periférico
SOPERJ	Sociedade de Pediatria do Estado Rio de Janeiro

SPECT	Tomografia Computadorizada por Fótons únicos
SPSS/PC	"Statistical Package For Social Sciencies" para "Personal Computer"
^{99m} TcHMPAO	Tecnésio 99
VFPS	Velocidade de fluxo no pico sistólico
VFFD	Velocidade de fluxo no final da diástole
VMF	Velocidade média de fluxo
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
UTIN	Unidade de Terapia Intensiva Neonatal
¹³³ Xe	Xenônio 133
XeTC	Tomografia Computadorizada através do Xenônio Estável

	<i>PÁG.</i>
Tabela 1: Perfil da população estudada.....	110
Tabela 2: Perfil das gestantes.....	112
Tabela 3: Valores de fluxo sanguíneo cerebral, segundo o estado nutricional do RN.....	113
Tabela 4: Análise das variáveis perinatais em relação à velocidade média de fluxo em artéria cerebral anterior.....	114
Tabela 5: Análise das variáveis perinatais em relação à velocidade média de fluxo em artéria cerebral média.....	115
Tabela 6: Correlação entre o estado nutricional e os “Index Score” referentes às Escalas Mental e Motora das Escalas Bayley de Desenvolvimento Infantil (n = 28).....	117
Tabela 7: Correlações entre os valores de fluxo e os “Index Score” referentes às Escalas Mental e Motora das Escalas Bayley de Desenvolvimento Infantil (n = 28).....	117
Tabela 8: Análise de regressão logística do “Index Score” da Escala Mental das Escalas Bayley de Desenvolvimento Infantil, categorizado como normal ($IS \geq 85$) ou alterado ($IS < 85$), em relação à velocidade de fluxo no pico sistólico em artéria cerebral anterior.....	118
Tabela 9: Análise de regressão logística do “Index Score” da Escala Motora das Escalas Bayley de Desenvolvimento Infantil, categorizado como normal ($IS \geq 85$) ou alterado ($IS < 85$), em relação à velocidade de fluxo no pico sistólico em artéria cerebral anterior.....	119

Tabela 10:	Análise de regressão logística do “Index Score” da Escala Mental das Escalas Bayley de Desenvolvimento Infantil, categorizado como normal ($IS \geq 85$) ou alterado ($IS < 85$), em relação à velocidade média de fluxo em artéria cerebral anterior (n =28).....	119
Tabela 11:	Análise de regressão logística do “Index Score” da Escala Motora das Escalas Bayley de Desenvolvimento Infantil, categorizado como normal ($IS \geq 85$) ou alterado ($IS < 85$), em relação à velocidade média de fluxo em artéria cerebral anterior (n = 28).....	120

	<i>PÁG.</i>
Figura 1: Sonograma das frequências do Doppler.....	78
Figura 2: Avaliação de fluxo por Doppler em artéria cerebral anterior.....	79
Figura 3: Avaliação de fluxo por Doppler em artéria cerebral média.....	80



RESUMO

A desnutrição intra-uterina é responsável direta por parcela significativa da morbimortalidade no período neonatal e por repercussões em longo prazo no desenvolvimento neuropsicomotor. O presente estudo teve por objetivo avaliar o desenvolvimento neuropsicomotor no sexto mês de vida em lactentes a termo, pequenos para a idade gestacional e sua correlação com o fluxo sanguíneo cerebral por ultra-sonografia doppler ao nascimento. O trabalho foi realizado em 60 recém-nascidos a termo, selecionados no Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher da Universidade Estadual de Campinas, e divididos em dois grupos conforme a adequação peso/idade gestacional. O grupo 1 foi constituído por 36 recém-nascidos adequados para a idade gestacional e o grupo 2 por 24 recém-nascidos pequenos para a idade gestacional. Foram realizadas avaliações Dopplerfluxométricas entre 24 e 48 horas de vida em todos os recém-nascidos e acompanhamento posterior em 28 recém-nascidos no sexto mês de vida, sendo 16 adequados para a idade gestacional e 12 pequenos para a idade gestacional, com avaliações do neurodesenvolvimento através do instrumental das Escalas Bayley de Desenvolvimento Infantil II (BSID-II) (1993), no Laboratório de Estudos do Desenvolvimento Infantil I, do Centro de Estudos e Pesquisas em Reabilitação "Prof. Dr. Gabriel Porto", da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas. Os valores medianos de velocidade de fluxo cerebral: Velocidade de Fluxo no Pico Sistólico (VFPS), Velocidade de Fluxo no Final da Diástole (VFFD), Velocidade Média de Fluxo (VMF), mensurados em Artéria Cerebral Anterior (ACA) foram menores no grupo 2. Houve significância estatística com relação às velocidades sistólica e média. Resultados semelhantes foram observados em Artéria Cerebral Média (ACM), sem diferenças significativas. Constatou-se que a adequação peso/idade, a presença de policitemia neonatal e os valores de pressão arterial média estiveram associados aos valores de VMF em ACA. Enquanto a presença de sofrimento fetal, os valores de pressão arterial média e o hábito de fumar durante a gestação estiveram associados ao fluxo médio em ACM. A avaliação do neurodesenvolvimento demonstrou valores menores de "Index Score" em RN PIG, sem significado estatístico, havendo associação significativa entre o fluxo em ACA nas medidas de VFPS com a Escala Mental e Motora e da VMF com a Escala Motora. Não houve correlação de fluxo em relação à ACM. Concluiu-se que os RN PIG apresentaram valores de fluxo sistólico e médio significativamente menores em ACA, sendo observado um

modelo de alta complexidade, não dependendo apenas da condição de nutrição ao nascimento. A performance do neurodesenvolvimento esteve associada significativamente aos valores de VFPS em ACA nas Escalas Mental e Motora e com a VMF em ACA na Escala Motora.



INTRODUÇÃO

A desnutrição intra-uterina, importante problema de saúde pública para os países em desenvolvimento, é responsável por parcela significativa da morbimortalidade no período neonatal. Estes países em geral apresentam índice de Baixo Peso ao Nascimento (BPN) maior que os países desenvolvidos. A diferença decorre do maior número de Recém-nascidos (RN) Pequenos para a Idade Gestacional (PIG), em decorrência de um processo patológico que inibe a expressão do potencial de crescimento intrínseco normal, podendo ser secundário a desordens materna, fetal e/ou placentária, isoladas ou combinadas (KRAMER, 1987).

Pode-se conceituar o RN PIG como a criança cujo peso de nascimento situa-se abaixo do limite inferior da normalidade para uma determinada idade gestacional (IG), de acordo com a tabela padrão de peso válida para o RN em estudo. O limite inferior varia segundo os autores, mas em geral é igual ao percentil 10 ou 2 Desvios Padrões (DP) da média, considerando a IG e o sexo (LUBCHENCO *et al.*, 1963).

Os RN PIG constituem-se em um grupo interessante de estudo, uma vez que seu crescimento anormal intra-útero aponta para a eventual anormalidade fetal intrínseca ou para agressões às quais o feto possa ter sido submetido durante o período de gestação.

Do ponto de vista de sua expressão fisiopatogênica, o Retardo de Crescimento Intra-útero (RCIU) apresenta-se freqüentemente associado a dois padrões principais de crescimento: simétrico e assimétrico. O padrão simétrico está presente em cerca de 20-30% desses neonatos, sendo constituído por crianças proporcionalmente pequenas; é ocasionado por determinantes genéticos e constitucionais, estando associado a uma maior incidência de malformações congênitas. Entretanto, a maior parte dos RN apresenta RCIU do tipo assimétrico, onde há déficit ponderal superior ao estatural, como conseqüência da insuficiência placentária no final da gestação (VILLAR & BELIZAN, 1982).

As repercussões do RCIU sobre o RN e as alterações em longo prazo, têm sido muito estudadas, embora existam dúvidas a respeito. Não se sabe se tais repercussões são iguais segundo as causas que as originaram e se os malefícios pré e pós-natais serão os mesmos em intensidade e/ou qualidade, segundo a etiologia, seja por desnutrição materna, insuficiência placentária, alterações da vascularização ou por outros fatores desencadeantes

(HILL, VERNARAUD, DETER, 1984), ou se dependerão do grau e tempo de duração da desnutrição durante a gestação (TENOVUO, 1988; OUNSTED, MOAR, SCOTT, 1989).

Alguns estudos mostraram correlação entre as características corporais dos desnutridos e a maior prevalência de malformações fetais nessas populações, havendo o pressuposto de que, excluídos os RN malformados, apenas os PIG assimétricos apresentariam maior potencial de risco ou alterações clínicas relevantes no período perinatal, como distúrbios da neoglicogênese, osteogênese tardia, policitemia e maior predisposição a asfixia neonatal e toco-trauma, entre outros (VIK *et al.*, 1997).

Para outros pesquisadores, a diferença de morbimortalidade pode ser explicada pela própria causa da dicotomia da proporcionalidade corporal entre os PIG, uma vez que a assimetria tem sido considerada como conseqüência da insuficiência placentária no final da gestação. Esses RN podem estar em situação de hipoxemia crônica, hiper carbia e acidose com baixa reserva de substrato metabólico, com maior predisposição a distermias, hipoglicemia, dificuldades respiratórias, aspiração de líquido amniótico, persistência de circulação fetal e hipóxia aguda, traduzida em termos circulatórios pelos fenômenos de proteção cerebral.

Os RN com RCIU do tipo simétrico são resultado de determinantes genéticos e constitucionais, que incluem crianças pequenas normais ou produto de gestações sob ação de fatores nutricionais maternos, agentes tóxicos ou infecciosos que agem desde o início da gravidez. Neste caso, hemodinamicamente pode-se assumir que o feto com crescimento simétrico pode estar “adaptado” às condições que determinaram o RCIU (COHN *et al.*, 1974).

Neste sentido, pode-se afirmar que a discriminação do prognóstico perinatal e tardio, refere-se ao fato de que a simetria ao nascimento manifesta-se principalmente pela ação de determinantes constitucionais ou como resultado de fatores do meio ambiente intra-uterino que atuaram sobre o conceito desde o início da gestação, enquanto a assimetria em geral é causada por insuficiência placentária e baixo fluxo sanguíneo uterino no final da gestação (VILLAR & BELIZAN, 1982).

Esta hipótese é corroborada pela prevalência acentuada de crianças com desnutrição proporcionada em países em desenvolvimento, enquanto a desproporcionalidade é mais comum em países desenvolvidos (KRAMER *et al.*, 1990; VILLAR & BELIZAN, 1982). No mesmo sentido, vários trabalhos têm demonstrado que crianças hipotróficas com RCIU simétrico apresentam índices mais baixos no que se refere ao desempenho motor e de percepção (PARKINSON, WALLIS, HARVEY, 1981).

Segundo SWEENEY & SWANSON (1994), anomalias neurológicas menores são freqüentemente encontradas em RN *PIG*. Foram observadas diferenças sistemáticas no período neonatal, especialmente nos dez primeiros dias de vida, como hiporreatividade aos estímulos sociais. Em longo prazo, em crianças com onze anos de idade, foram observadas alterações neurológicas motoras associadas com inaptidões visuais quando comparadas àquelas com peso de nascimento adequado.

Por outro lado, pode-se traçar uma correlação entre desenvolvimento neurológico atrasado na infância e alterações hemodinâmicas cerebrais, particularmente em relação à isquemia cerebral no período neonatal, já que alguns trabalhos que evidenciaram diversas alterações de Fluxo Sanguíneo Cerebral (FSC) em RN com desnutrição intra-uterina mostram fenômenos sugestivos de má adaptação circulatória (LOU *et al.*, 1979). Entretanto, a maioria desses trabalhos foi realizada em fetos e em RN prematuros (RNPT).

Estes últimos dados têm despertado o interesse pelo estudo da circulação cerebral em crianças *PIG*, no sentido de esclarecer como se processam as alterações cerebrais no período perinatal, principalmente em relação aos fenômenos associados às modificações na velocidade de fluxo arterial e a perfusão neuronal antes e depois do parto (FITZGERALD & DRUMM, 1977; BADA *et al.*, 1979; SABATINO *et al.*, 1994), no entanto, não existe um consenso na literatura em relação aos valores de fluxo nessas crianças.

Neste tocante, SCHERJON *et al.* (1994), têm postulado o uso de Doppler-ultrassonografia para definir o RCIU em bases hemodinâmicas, diferenciando crianças com restrição ao Crescimento Intra-útero (CIU), daquelas apenas *PIG*, através da relação entre os índices de pulsatilidade das Artérias Umbilical (AU) e Cerebral Média (ACM). O

aumento do índice de Resistência Vascular Periférica (RVP) e a diminuição da Resistência Vascular Cerebral (RVC) traduziriam o efeito de proteção cerebral, resultado da má adaptação fetal à insuficiência placentária em RNPT com restrição severa do CIU. Estes dados poderiam contribuir para a determinação da situação intra-uterina e consequentemente, predizer mais seguramente seu risco no período perinatal.

É importante salientar que PIG nem sempre se refere a um grupo único de crianças seja do ponto de vista do diagnóstico, da etiologia e da magnitude do RCIU, podendo diferenciar-se também em relação ao padrão de FSC, transporte e extração de oxigênio e talvez como consequência, ao próprio risco perinatal e prognóstico (WOODS, MALAN, HESSE, 1979).

Espera-se que a quantificação do FSC obtido por imagens de ultra-som em tempo real combinado com o sistema Doppler pulsado (DEEG & RUPPRECHT, 1989) possa permitir correlacionar o padrão do FSC com o tipo de CIU, numa tentativa de utilizá-lo como instrumento de predição do risco e prognóstico neuropsicomotor de crianças com RCIU, ao esclarecer como se processam as alterações cerebrais no período neonatal.

A avaliação desse prognóstico depende, entretanto, do entendimento de como se processa o desenvolvimento neuromotor adequado (KNOBLOCH & PASAMANIK, 1990). Portanto, para o diagnóstico do desenvolvimento infantil, um grande número de testes tem sido utilizado e referenciado na literatura. Um dos mais utilizados são as Escalas Bayley de Desenvolvimento Infantil II (BSID-II) (BAYLEY, 1993), que utilizam as Escalas Motora, Mental e Comportamental.

A utilização deste instrumento de avaliação e acompanhamento favorece a observação da evolução neuropsicomotora podendo ser realizado de forma longitudinal, proporcionando a identificação precoce das crianças de risco com alterações do desenvolvimento e facilitando como consequência, a intervenção oportuna (BAIRD & HEMMING, 1982).

Portanto, ao entender como ocorrem as seqüelas neurológicas em RN PIG, pretende-se criar meios de minimizá-las, encontrando alternativas para a prevenção e tratamento eficientes dos transtornos ocorridos no período perinatal, que poderão trazer

conseqüências severas ao longo da vida do indivíduo acometido. O que, no contexto sociocultural atual, o tornaria qualitativamente limitado para a globalização e competitividade vigentes.

Assim, espera-se que a avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor durante o primeiro semestre de vida em Recém-nascidos a Termo (RNT) PIG submetidos à quantificação do FSC no período neonatal, possa repercutir no início de avanços no entendimento de como ocorrem as seqüelas neurológicas dessas crianças, de forma a poder futuramente influenciar no prognóstico de tais RN.

O presente estudo ao considerar a gravidade das conseqüências da desnutrição intra-uterina propõe tal avaliação, uma vez que não existe concordância na literatura sobre o neurodesenvolvimento desses lactentes, tampouco sobre sua fisiopatologia.



OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar e comparar os valores de velocidade de fluxo sanguíneo cerebral no período neonatal de recém-nascidos de termo de acordo com a adequação peso/idade gestacional e correlacioná-los com o desenvolvimento neuropsicomotor no sexto mês de vida.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar e comparar o fluxo sistólico (V.F.P.S.) entre RN AIG e PIG nas artérias cerebrais anterior e média.
- Avaliar e comparar o fluxo médio (V.F.M.) entre RN AIG e PIG nas artérias cerebrais anterior e média.
- Avaliar e comparar o fluxo diastólico (V.F.F.D.) entre RN AIG e PIG nas artérias cerebrais anterior e média.
- Avaliar e comparar o índice de pulsatilidade (I.P.) entre RN AIG e PIG nas artérias cerebrais anterior e média.
- Avaliar e comparar o índice de resistência (I.R.) entre RN AIG e PIG nas artérias cerebrais anterior e média.
- Investigar a associação de variáveis maternas e perinatais com o valor do fluxo sanguíneo cerebral.
- Avaliar e comparar o desenvolvimento neuromotor no sexto mês de vida entre RN AIG e PIG, utilizando as Escalas Bayley de Desenvolvimento Infantil II (BSID II).
- Correlacionar os valores do fluxo sanguíneo cerebral no período neonatal com o desenvolvimento neuropsicomotor no sexto mês de vida.



*REVISÃO
DA LITERATURA*

3.1. DESENVOLVIMENTO ANATÔMICO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Os seguintes estágios envolvem o Sistema Nervoso Central (SNC) em desenvolvimento: formação do tubo neural, clivagem ou segmentação, proliferação neuronal, migração, diferenciação, formação de sinapses e circuitos neurais, morte celular programada e mielinização (ANNUNCIATO, 2000).

O processo inicial de formação do tubo neural denominado indução é definido como o fenômeno que leva à diferenciação de uma parte do ectoderma, transformando-o em placa neural e posteriormente, em tubo neural. Segundo SPEMANN & MANGOLD (1924)¹, a interação entre o ectoderma e o mesoderma subjacente é fundamental para que ocorra a indução neuronal; embora o mesoderma não origine o SNC, ele desempenha papel crucial na sua formação. O ²mesoderma elimina substâncias específicas para o ectoderma e essas substâncias influenciam a expressão genética das células, de tal forma que elas iniciam a formação do tubo neural.

O desenvolvimento anatômico do SNC tem início durante a 3ª semana de vida embrionária quando surge a 3ª camada germinativa ou mesoderma, juntamente com o tubo neural primitivo e os vasos sanguíneos. Neste período, surge a placa neural na superfície ectodérmica do embrião trilaminar, de modo que a invaginação produz o tubo neural que se tornará o SNC (representado pelo encéfalo e medula espinhal); a crista neural constituirá o Sistema Nervoso Periférico (SNP), composto pelos nervos espinhais e cranianos, gânglios sensitivos e motores viscerais, e terminações nervosas sensitivas e eferentes (NELSON, 1994).

O processo de fechamento da goteira neural e formação do tubo neural tem início na transição ponte-bulbo, resultando numa abertura superior, o neuróporo rostral e uma inferior, o neuróporo caudal. O fechamento das extremidades do tubo neural é o evento mais importante nessa fase. O primeiro se fecha por volta do 24º dia e o segundo em torno do 26º ou 27º dia de gestação. Os genes neurogênicos são responsáveis pela diferenciação das células ectodérmicas na porção rostral do tubo neural (VOLPE, 2000).

¹ SPEMANN & MANGOLD (1924), *apud* ANNUNCIATO (2000)

O processo de segmentação ou clivagem tem início na 5ª semana, tornando-se evidentes as vesículas primárias: prosencéfalo, mesencéfalo e rombencéfalo e tem início a formação dos cornos dorsal e ventral da medula espinhal, além dos nervos motores e sensitivos periféricos. Com o desenvolvimento subsequente do embrião se originarão as vesículas secundárias, sendo que o prosencéfalo formará o telencéfalo e diencéfalo, que resultarão no cérebro (NELSON, 1994). O desenvolvimento prosencefálico atinge o seu pico máximo no 2º e 3º meses de gestação. A vesícula intermediária ou mesencéfalo originará o próprio mesencéfalo e o rombencéfalo dará origem ao metencéfalo e mielencéfalo que formarão a ponte, o bulbo e o cerebelo. A parte mais inferior, que não apresenta dilatações, constituirá a medula espinhal (VOLPE, 2000).

No 2º mês de gestação, após a formação das vesículas primárias, inicia-se o desenvolvimento das vias visuais, com o aparecimento das vesículas ópticas a partir da vesícula diencefálica primitiva. Inicialmente ocorre a formação das porções olfatórias do encéfalo, incluindo o hipocampo e outras regiões conectadas que se dispõem ao redor dos futuros pedúnculos cerebrais, denominadas de sistema límbico. Em seguida as paredes do cérebro se tornam mais espessas e massas de células em crescimento originarão os núcleos da base (núcleo caudado, globo pálido e putamen), envolvidos na coordenação do sistema sensorio-motor; e o corpo amigdalóide, relacionado à integração de sinais sensoriais com as respostas adaptativas do meio interno (ANNUNCIATO, 2000).

A partir da segmentação ou clivagem do tubo neural, desenvolve-se o córtex cerebral. A proliferação neuronal se caracteriza pelo processo de divisão celular que produz, a partir de poucas células da placa e do tubo neural, bilhões de células que formarão o sistema nervoso. Esse fenômeno ocorre logo após o fechamento do tubo neural, inicialmente entre o 2º e o 4º meses de gestação. Estima-se que, durante o desenvolvimento embrionário são produzidos no pico do desenvolvimento, 250.000 células/minuto: quando o desenvolvimento estiver completo, 70% dos bilhões de neurônios formados estarão localizados no córtex cerebral. Paralelamente a esse processo, o canal central estará originando o sistema ventricular (ANNUNCIATO, 2000).

Os neurônios e células da glia na matriz germinativa, inicialmente dividem-se em forma simétrica, formando duas células idênticas. Em seguida, por mitoses assimétricas, resultam dois tipos diferentes de células: uma idêntica à célula precursora e uma célula neuronal pós-mitótica, que será o neuroblasto ou célula glial. (RAKIC, 1996). As células neuroectodérmicas diferenciam-se em neurônios, astrócitos, oligodendrócitos e células ependimais; as células microgliais são derivadas do mesoderma (DUFFY *et al.*, 1995).

Posteriormente tem início o processo de migração neuronal. Os neurônios originários da matriz germinal ventricular e subventricular migram até chegar ao seu destino final no córtex cerebral, durante o 3º, 4º e 5º meses de gestação (VOLPE, 2000).

Esse fenômeno se completa por volta da 24ª semana, quando ocorre uma desaceleração. Um grupo distinto de células nervosas, em particular de células gliais, desempenha um papel fundamental no direcionamento da migração dos neurônios até os seus destinos finais. Os neuroblastos ligam-se à radiação glial como um direcionador de migração, da zona ventricular até o seu destino final. Outros neuroblastos, no entanto, migram em regiões do sistema nervoso, onde não existem fibras da radiação glial (ANNUNCIATO, 2000).

Os períodos de proliferação e migração celular são os mais vulneráveis às influências do organismo materno. Portanto, o alcoolismo crônico, a má nutrição, o tabagismo e o uso de drogas podem determinar malformações, prematuridade e dificuldades no aprendizado (ANNUNCIATO, 2000).

Quando o neurônio chega ao seu destino no córtex cerebral, o crescimento axonal permite a formação de conexões entre axônios e outros neurônios ou entre axônios e outras estruturas anatômicas cujas funções serão controladas pelos centros nervosos. Essas conexões ocorrem através das sinapses. É o período da organização neuronal. (VOLPE, 2000; KANDEL, 2000).

A organização neuronal começa por volta da 26ª semana de gestação, logo após os neurônios terem completado o processo de migração e se encontrarem em seus destinos finais. A formação de circuitos neuronais ou sinaptogênese se caracteriza pelo

estabelecimento de conexões sinápticas com outros neurônios através do crescimento de axônios e dendritos. Entretanto, novas células corticais são geradas até por volta da 40^a semana e as sinapses continuam se estabelecendo até a idade de cinco anos e mais lentamente até os 18 anos ou provavelmente por toda a vida (DUFFY *et al.*, 1995). Portanto, a sinaptogênese não é um fenômeno restrito ao período intra-uterino, pois, na realidade, a formação do maior número de sinapses ocorre após o nascimento (VOLPE, 2000).

Formam-se as vias córtico-espinhais, onde os axônios, que se originam nas células piramidais do córtex, descem até territórios lombo-sacrais da medula e os axônios dos neurônios motores que abandonando a medula espinhal, se enveredam pela periferia até atingir os músculos da extremidade inferior. Em contrapartida, alguns neurônios se infletem, logo após a sua origem, para a direita ou para a esquerda e encontram o seu alvo apropriado (ANNUNCIATO, 2000).

Ao final do período embrionário (1-8 semanas) está estabelecida a estrutura macroscópica do SNC. A nível celular, o crescimento de axônios e dendritos e a elaboração de conexões sinápticas continuam em velocidade rápida, tornando o desenvolvimento cortical vulnerável a influências teratogênicas ou hipóxicas durante toda a gestação (NELSON, 1994).

Os fenômenos regressivos de morte celular programada e refinamento de sinapses se referem ao processo de eliminação de células redundantes ou extranumerárias, bem como de algumas conexões célula a célula, o que permite a formação de circuitos neurais essenciais, eliminando as conexões celulares redundantes ou impróprias, até que a rede neural esteja ajustada ao tipo de área que deve ser inervada (VOLPE, 2000).

Portanto, os neurônios que adquirem êxito na formação de seus contatos sinápticos com o alvo e que ficam suficientemente expostos aos fatores de crescimento apropriados, sobrevivem, ao passo que, aqueles que falham em formar conexões ou as formam inapropriadamente são eliminados (OPPENHEIM, 1989; KANDEL, 2000). Um número definido de células nervosas está presente ao nascimento, no entanto, a maior parte das sinapses corticais ocorre após esse período. O processo persiste mesmo após o nascimento.

Estudos sobre a morte celular programada identificaram vários genes que parecem ter um papel no programa de morte celular. Um desses genes, o *ced-9* está relacionado com a proteína dos mamíferos *bcl-2*. A expressão excessiva da proteína *bcl-2* pode suprimir a morte de neurônios sensoriais e simpáticos que ocorre normalmente depois da remoção dos fatores neurotróficos. (KANDEL, 2000).

O processo de mielinização, evento final do desenvolvimento do SNC se inicia entre a 16^a e 20^a semanas de gestação e continua após o nascimento. Este processo ocorre inicialmente nas fibras espinhais motoras anteriores e posteriormente, nas vias posteriores (VOLPE, 2000).

Segundo RAKIC *et al.* (1986), a maturidade funcional ou comportamental não resulta da formação sináptica, mas da eliminação do excesso de conexões e, portanto, do aumento da eficácia daquelas conexões que permanecem e continuam operando, o que poderia vir a explicar o porquê do desaparecimento de alguns reflexos nos primeiros meses de vida.

3.2. MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO INFANTIL

Avaliações completas e acuradas em lactentes é fator crucial no processo diagnóstico e terapêutico, uma vez que, os resultados permitem constatar se determinada criança necessita ou não de intervenção terapêutica e qual a melhor opção para cada caso. Para tanto, um grande número de esquemas tem sido utilizado e referenciado na literatura internacional, na tentativa de se utilizar um instrumento ideal de predição do risco e prognóstico neuropsicomotor dessas crianças. Entretanto, no Brasil, existe uma escassez de instrumentos de avaliação padronizados e validados para a detecção e acompanhamento do neurodesenvolvimento de lactentes de risco, especialmente durante o primeiro ano de vida (MANCINI *et al.*, 1992).

Atualmente, profissionais especializados utilizam determinados instrumentos de avaliação precoce, que permitem intervenções oportunas, tão logo se detecte sinais clínicos indicativos de alterações no neurodesenvolvimento em lactentes de risco, fundamentando-

se em aspectos preventivos (BRANDÃO, 1990), promovendo, portanto, a harmonia do desenvolvimento dos vários sistemas orgânicos e de funções (motora, sensorial, perceptiva, proprioceptiva, lingüística, cognitiva, emocional e social) dependentes ou não da maturação do SNC (LOPES & LOPES, 1999).

A tarefa de avaliar lactentes é abrangente, podendo ser observada sob diferentes aspectos e requer do examinador conhecimento, prática e habilidade no manejo do instrumento escolhido. Em geral avaliar lactentes envolve um grupo de profissionais, devido à sua complexidade (LIMA, 1997).

Buscando-se sanar as dificuldades em se detectar precocemente alterações no neurodesenvolvimento, diversos instrumentos têm sido empregados para avaliar o desenvolvimento no primeiro ano de vida.

Vários testes padronizados de triagem do desenvolvimento são utilizados na prática clínica, por serem relativamente simples, além de permitirem avaliações proveitosas dos níveis do neurodesenvolvimento. Alguns consistem em questionários para os pais, outros são aplicados diretamente nas crianças utilizando materiais padronizados. Entre eles, destaca-se o Teste de Triagem de Desenvolvimento de Denver, o mais utilizado na prática clínica (FRANKENBURG & DODDS, 1990).

O Teste de Triagem do Desenvolvimento de Denver (DDST – Denver Developmental Screening Test), publicado inicialmente em 1967, tem sido amplamente utilizado como método de triagem na detecção de problemas de desenvolvimento em crianças. O DENVER II surgiu em 1990, após o processo de revisão e padronização do DDST, com várias modificações nos 105 itens originais.

Atualmente é o método de triagem mais utilizado na avaliação do neurodesenvolvimento, sendo projetado para ser utilizado em crianças aparentemente normais desde o nascimento até os seis anos de idade. Consiste de 125 tarefas ou itens organizados em forma de testes para a triagem de quatro áreas funcionais: adaptação pessoal-social; motricidade fina; linguagem e motricidade global, além de “Testes de Comportamento”. A pontuação é obtida através de testagem direta, observação e entrevista com os pais (FRANKENBURG & DODDS, 1990).

O teste é administrado através da avaliação do desempenho de uma criança nas várias tarefas apropriadas à idade, sendo valioso para a triagem de crianças assintomáticas ao identificar possíveis problemas e confirmar suspeitas subjetivas. Apresenta-se como método simples e rápido, podendo ser aplicado por diferentes profissionais, treinados, da área de saúde. Monitoriza de forma objetiva crianças em circunstâncias de risco para o desenvolvimento, como aquelas que sofreram situações críticas no período perinatal, além de oferecer uma impressão clínica organizada do desenvolvimento global de uma criança e alertar o usuário quanto à possíveis problemas de desenvolvimento.

Deve ser utilizado principalmente para determinar como uma criança se apresenta em relação à outra, tendo uma confiabilidade média de 0.99, com variação entre 0.95-1.00 e DP de 0.016, no entanto, o DENVER II (1990) não é um teste de Quociente de Inteligência (QI) e não permite o prognóstico definitivo de futuras habilidades adaptativas ou intelectuais. Não pode, portanto, substituir uma avaliação diagnóstica ou exame clínico, pela falta de sensibilidade em prever situações futuras, como o desempenho escolar.

Os testes de triagem do desenvolvimento devem ser complementados pelos testes de diagnóstico do desenvolvimento. A vantagem destes métodos diagnósticos em relação aos de triagem reside no fato de poderem ser utilizados para a detecção de alterações no processo do desenvolvimento e não apenas como testes de “screening”.

O principal objetivo de tais métodos de diagnóstico do desenvolvimento neuropsicomotor é permitir que profissionais da área de saúde, especialmente neurologistas, pediatras e terapeutas físicos e ocupacionais possam diagnosticar de forma precoce, especialmente em crianças, durante os primeiros anos de vida, através da observação clínica de um lactente em particular, retardos no desenvolvimento, que necessitem intervenções. Assim, espera-se que possam repercutir em avanços no entendimento de como ocorrem as seqüelas neurológicas dessas crianças (BAYLEY, 1993).

Entre os métodos diagnósticos do desenvolvimento destacam-se o Método de Diagnóstico do Desenvolvimento de Gesell (GESELL & AMATRUDA, 1952), o Método de Avaliação da Postura e Coordenação Motora Fina de Lactentes (Posture and Fine Motor

Assessment of Infants - PFMAI) (CASE SMITH & BIGSBY, 1999) e as Escalas Bayley de Desenvolvimento Infantil II (The Bayley Scales of Infant Development II – BSID II) (BAYLEY, 1993).

GESELL & AMATRUDA (1952) propõem, para o diagnóstico satisfatório do desenvolvimento, um exame de qualidade e integração de cinco campos do comportamento, cada qual representando um aspecto diferente do crescimento. Esses cinco campos principais são: (1) o comportamento adaptativo, (2) o comportamento motor axial, (3) o comportamento motor apendicular, (4) o comportamento da linguagem e (5) o comportamento pessoal-social. Tais áreas de comportamento formam a trama básica de seu repertório comportamental, mas é igualmente importante saber como a criança demonstra sua maturidade de desenvolvimento (KNOBLOCH & PASAMANIK, 1990).

Este método diagnóstico avalia crianças do primeiro ao sexto ano de vida e constitui a base de outros testes de avaliação do desenvolvimento. Considera a observação do comportamento e implica em uma avaliação quantitativa e qualitativa. No entanto, deve ser complementada por uma anamnese social e médica adequada e por investigações de laboratório apropriadas. A avaliação final, também chamada de Quociente de Desenvolvimento (QD), resulta da média dos coeficientes parciais encontrados (SOPERJ, 1990).

Avaliações na Postura e Coordenação Motora Fina de Lactentes (PFMAI) (CASE-SMITH & BIGSBY, 1999) são ferramentas de avaliação diagnóstica que podem ser utilizadas por profissionais com conhecimentos básicos nos padrões de desenvolvimento motor de lactentes. Por se tratar de um método de avaliação qualitativa, permite informações detalhadas e extremamente úteis nos padrões de função motora de crianças jovens e estratégias de intervenção para o seu melhor desenvolvimento, ao identificar lactentes com retardo motor.

A Escala PFMAI tem como objetivos: diagnosticar precocemente atrasos no desenvolvimento motor que necessitem intervenção oportuna através da observação clínica de um lactente em particular, ao avaliar qualitativamente a sua performance motora; determinar informações detalhadas necessárias para o estabelecimento de um programa

com estratégias de intervenção oportuna, identificando os padrões de desenvolvimento perdidos que estão emergindo ou encontram-se normais para determinada faixa etária; avaliar o processo de maturação funcional do SNC, em relação à postura e coordenação motora fina de lactentes.

Outro método de diagnóstico do desenvolvimento utiliza as Escalas Bayley de Desenvolvimento Infantil II (BSID II) (BAYLEY, 1993) representadas pelas Escalas Mental, Motora e Comportamental. Estas por sua vez, favorecem avaliações de lactentes normais ou portadores de retardo do desenvolvimento e propõem uma análise preliminar de dimensões específicas da habilidade, através da avaliação individual do desenvolvimento atual em suas diversas fases. Constituindo, portanto, um novo padrão de excelência para a avaliação fisiométrica de lactentes.

De acordo com MUSSEN *et al.* (1995), as BSID II (BAYLEY, 1993) são o instrumento mais amplamente utilizado e difundido para avaliar as condições de desenvolvimento de uma criança, uma vez que, propõe o diagnóstico de desvios no desenvolvimento e o planejamento de estratégias de intervenção.

A Escala Motora das BSID-II (BAYLEY, 1993) apresenta as seguintes vantagens sobre os demais métodos diagnósticos de neurodesenvolvimento: é o instrumento mais revisado e melhor padronizado entre os testes de avaliação de lactentes; foi desenvolvida como resultado de pesquisa científica, além de ser padronizada e validada para lactentes americanos; avalia o desenvolvimento atual da criança em comparação com seus pares; é reconhecida e amplamente utilizada em estudos em outras populações/culturas, além dos Estados Unidos; é considerada um método de comprovada especificidade e sensibilidade em pesquisas sobre desenvolvimento infantil; pode ser aplicada por diversos profissionais de saúde, desde que devidamente treinados (SUPER, 1976; WIDMAYER *et al.*, 1990).

Pode-se concluir que a utilização deste instrumento de avaliação e acompanhamento favorece a observação da evolução neuropsicomotora, o que proporciona a identificação precoce das crianças de risco, com inaptidões no desenvolvimento e facilita, como conseqüência, a intervenção oportuna (BAIRD & HEMMING, 1982).

3.3. DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR E INDICADORES DE RISCO

O processo de formação de sinapses e o de mielinização dependem não somente de um componente biológico como também de estímulos ambientais (VILANOVA, 1998). As influências biológicas do embrião compreendem sinais intercelulares mediados por fatores difusíveis e por moléculas da superfície celular. O ambiente externo fornece fatores nutritivos, experiências sensoriais e sociais e aprendizagem, cujos efeitos podem ser vistos nas alterações da atividade neural (KANDEL, 2000).

Assim, os eventos que ocorrem precocemente durante o desenvolvimento do SNC influenciam o padrão final das conexões entre as células nervosas. O comportamento é dependente da formação de interconexões específicas entre classes de células nervosas com funções especializadas. Assim, uma abordagem neurobiológica abrangente tem que levar em conta o processo pelo qual os neurônios se conectam com células-alvo específicas para formar vias funcionais (ANNUNCIATO, 2000).

Deve-se enfatizar, portanto, que, o período compreendido entre o nascimento e o primeiro ano de vida se caracteriza como sendo um dos mais críticos no desenvolvimento da criança, pois é nesse período que se consolidam as bases do desenvolvimento motor. Logo, com o aumento no índice de sobrevivência de RN PT e de BPN, surgiu uma população de risco para o neurodesenvolvimento, considerando que o peso e a IG ao nascimento constituem determinantes importantes no prognóstico destas crianças (LOPES & FARIA, 1994).

De acordo com a Sociedade de Pediatria do Estado do Rio de Janeiro (SOPERJ, 1990), considera-se como lactente de risco para o neurodesenvolvimento, àquele exposto a determinados fatores que impliquem em uma maior probabilidade em apresentar problemas perinatais e seqüelas futuras. Alguns indicadores de risco estão sendo vistos como importantes fatores determinantes de anormalidades no neurodesenvolvimento. Dentre eles destacam-se a prematuridade, a anóxia perinatal e a desnutrição intra-uterina (SOUZA, 1998).

Algumas variáveis maternas e perinatais podem interferir na performance neuromotora de lactentes, sendo identificados como fatores de risco potencial para a morbiletalidade de uma determinada gravidez e seu conceito (BRAGA FILHO, 1994; ZUGAID, 1994).

Entre as variáveis maternas destacam-se: a idade (<18 ou >34 anos); a presença de patologias crônicas e/ou doenças intercorrentes na gestação, como hipertensão associada à gestação, diabetes gestacional, distúrbios colágeno-vasculares, processos infecciosos sistêmicos, anemia, sensibilização Rh, hemorragia anteparto, desnutrição materna ou ganho ponderal insuficiente na gestação e terapia medicamentosa; etilismo / tabagismo; grau de paridade (multiparidade anterior a gestação atual ≥ 5 gestações); intervalo interparto; o uso de drogas potencialmente teratogênicas; antecedentes gestacionais de natimorto ou neomorto; prematuridade ou pós-maturidade; rotura prematura das membranas e gestação múltipla (FANAROFF& MERKATZ, 1995).

As variáveis perinatais incluem a vitalidade ao nascimento; o peso de nascimento <1800 gramas; o RN PIG maior que dois DP; aqueles com problemas neurológicos como Hemorragia Intraventricular (HIV), convulsão neonatal e meningite; os portadores de doença pulmonar crônica, como a broncodisplasia pulmonar; em ventilação mecânica prolongada; com hipoglicemia assintomática; hiperviscosidade e policitemia; hiperlirrubinemia com níveis de risco para exsanguíneotransfusão e infecções congênitas (SOPERJ, 1990).

De acordo com esta entidade, RN provenientes das Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) ou qualquer RN do berçário, que apresente uma patologia, pode evoluir com risco de distúrbio de desenvolvimento, necessitando, portanto, de um programa de follow-up. Muitos indicadores perinatais pré-selecionam as crianças de risco para o desenvolvimento neuropsicomotor, entre eles: Peso ao Nascimento (PN), IG, HIV severa, dilatação ventricular, aumento de ecodensidade periventricular, doença pulmonar crônica e crescimento deficitário do Perímetro Cefálico (PC). Esses fatores de risco atuam de forma variada, tanto em intensidade quanto em localização no SNC, levando a alterações nas várias fases do processo de desenvolvimento, o que resulta em quadros clínicos, do ponto de vista funcional, de grande diversidade.

Para se determinar quais sinais podem ser considerados indicativos de risco para alterações no desenvolvimento neuromotor, torna-se necessário um conhecimento prévio sobre o desenvolvimento global da criança. Este, no entanto, é composto por diversas categorias: tona muscular, postura, reflexos primitivos, reações posturais e coordenações sensório-motoras primárias (MARCONDES, 1994).

Portanto, os diagnósticos de possíveis disfunções motoras, sejam isoladas ou parte de uma disfunção mais global do SNC serão feitos, pois, por dados obtidos na anamnese, que poderão revelar a presença de um ou vários fatores de risco para o neurodesenvolvimento, além de fornecer informações claras sobre prováveis atrasos ou desvios nas aquisições motoras; e pela avaliação neurológica da criança em estudo. De modo que, o diagnóstico precoce dos distúrbios do desenvolvimento permitirá o encaminhamento para o tratamento mais indicado numa etapa em que a criança apresenta maiores possibilidades de responder favoravelmente aos estímulos ambientais oferecidos (SCHWARTZMAN, 2000).

O diagnóstico normal ou atípico do desenvolvimento neuromotor é imensamente complexo, uma vez que, estamos lidando com um organismo em crescimento pleno. Observa-se com frequência, dificuldades na detecção de déficits no neurodesenvolvimento, especialmente nos quatro primeiros meses de vida, período caracterizado pela variabilidade do comportamento, bem como por alterações no tona muscular, atividade postural e reflexa e habilidades funcionais (SOUZA, 1998). As muitas variações sofrem a ação da maturação do SNC e dificultam a interpretação de possíveis anormalidades do desenvolvimento, segundo a faixa etária.

De acordo com MARCONDES (1994), o desenvolvimento motor anormal, que ocorre em crianças com alterações neuromotoras, processa-se sequencialmente da mesma forma que o normal, porém muitos componentes são perdidos, como por exemplo, a destreza, a harmonia e a velocidade de movimento. Contudo, ainda que algumas normas sirvam como padrão de normalidade, deve-se considerar a existência de variações da normalidade entre os seres humanos (SOUZA, 1998).

Verificou-se que o aumento na prevalência de morbidade infantil resulta em uma população de risco com maior probabilidade de apresentar distúrbios neurológicos e/ou sensoriais (BENNET, 1998).

No tocante a prematuridade, VOR & COLL (1985) afirmam que o RNPT PIG apresenta maior incidência de seqüelas neurológicas quando comparado a população em geral, pois a prematuridade acarreta, por si só, aumento da mortalidade e pior prognóstico em longo prazo.

Crianças prematuras com BPN se desenvolvem de forma diferenciada apresentando maior desvio e atraso em diversos aspectos do desenvolvimento motor. Pesquisas sobre a velocidade da condução nervosa em prematuros constataram maior imaturidade ao nascimento, no grupo de prematuros com baixo peso, quando comparados a lactentes de termo. Suas condições físicas e emocionais diferentes ao nascimento, associadas a intercorrências no período neonatal contribuem para uma evolução diferenciada nos padrões de normalidade (PAIXÃO *et al.*, 1994).

Os lactentes prematuros com Muito Baixo Peso ao Nascimento (MBPN), ou seja com peso ao nascer <1500 gramas, apresentam um atraso maturacional no desenvolvimento motor que persiste aos 12 e 18 meses, além de distúrbios de linguagem, com performance inferior na linguagem receptiva (compreensão), expressiva (fala) e nas qualidades da fala (articulação e fluência), além de déficits significativos nas funções intelectuais e cognitivas, particularmente se sofreram complicações no período neonatal, quando comparados a crianças nascidas de termo (PAIXÃO *et al.*, 1994).

Esses autores investigaram o impacto do BPN no desenvolvimento neuromotor de 23 lactentes prematuros, nascidos na Maternidade do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, sem evidência de lesão cerebral no período neonatal, sendo 13 PIG e 10 AIG. Utilizaram O Teste de Avaliação do Movimento do Bebê (MAI) e o Teste de Desenvolvimento de Denver II (1990) aos 4 e 12 meses de idade corrigida, respectivamente. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos em relação ao tono muscular, reflexos primitivos, reações automáticas e movimentação voluntária aos 4 meses de vida. Aos 12 meses também não foram encontradas diferenças

significativas entre os grupos nos setores linguagem e motor axial; no entanto, no setor pessoal-social e motor fino adaptativo houve significância estatística. Os autores relatam, entretanto, que a amostragem reduzida, a maior frequência de lactentes AIG com menor IG ao nascimento e a utilização de instrumentos de avaliação pouco sensíveis podem ter subestimado as diferenças no desenvolvimento entre PIG e AIG.

A diferença entre os grupos no desenvolvimento motor fino adaptativo, aos 12 meses de idade corrigida, é reforçada pela literatura que afirma que crianças prematuras apresentam diferenças significativas em habilidades motoras finas, na faixa etária compreendida entre os oito meses até a idade pré-escolar (HOLMES & REICH, 1988).

No que se refere ao peso de nascimento, VIEIRA & MANCINI (2000) realizaram uma ampla revisão de literatura sobre o impacto do BPN no desenvolvimento motor da criança e constataram atraso no desenvolvimento motor axial e apendicular quando comparadas a lactentes com peso normal ao nascimento. Com relação às habilidades motoras axiais, foi demonstrado que essas crianças apresentam além de controle cervical e troncular pobres, atrasos no desenvolvimento locomotor e tono muscular mais baixo, com maior movimentação espontânea de membros e pobre resistência à movimentação passiva, quando comparadas àquelas com peso superior a 2500 gramas.

As dificuldades motoras apendiculares são representadas por atrasos no aspecto visuomotor influenciando na coordenação olho-mão. O RCIU influencia a avaliação qualitativa da movimentação espontânea de crianças com BPN, sem, no entanto, interferir nos aspectos quantitativos da mobilidade. O BPN teria, portanto, influência negativa no desempenho motor destas crianças.

Crianças classificadas como PIG também apresentam alterações no tono muscular, com maior tendência à hipotonia e maior amplitude e variação de movimentos, cansando-se mais cedo (VOJTA, 1976).

Segundo PAROAH et al. (1990), cerca de 10-30% dos RN com BPN podem apresentar deficiências neurológicas maiores como déficits mentais, sensoriais, hidrocefalia e paralisia cerebral, sendo que 25-40% dos casos de paralisia estão entre 6-7% de lactentes

com baixo peso ao nascimento. Por outro lado, mais de 40% desses lactentes podem apresentar lesões neurológicas mínimas, como distúrbios de aprendizagem, déficit de atenção e hiperatividade. A associação entre desnutrição e crises convulsivas reduz o ácido desoxirribonucléico (DNA) cerebral e predispõe ao desenvolvimento de epilepsia.

3.4. O DESENVOLVIMENTO NEUROMOTOR DE LACTENTES

A avaliação do desenvolvimento infantil é, em essência, um exame da maturidade e integridade funcional do sistema nervoso, com o auxílio dos estágios comportamentais e de informações sobre a história do lactente (KNOBLOCH & PASAMANIK, 1990).

A sua avaliação depende do entendimento de como se processa o desenvolvimento neuromotor adequado. Este, por sua vez, é definido como o processo de mudança no comportamento motor, resultante da interação da hereditariedade com o ambiente e pode ser obtido, através da análise dos processos evolutivos e das idades chaves para o aprendizado. Constitui, portanto, um dos aspectos mais marcantes da infância (GABBARD, 2000).

HOPKINS & PRECHTL (1984) consideram, baseados na observação espontânea dos fetos e lactentes, a qualidade dos movimentos gerais, como um bom indicativo do estado neurológico da criança e afirmam que a maturação não é uma seqüência fixa de diferenciações, mas uma transformação contínua do comportamento.

O termo “desenvolvimento da motricidade” é utilizado para descrever os resultados da maturação do SNC nos primeiros anos de vida (SHEPHERD, 1996). Não obstante, AMIELL-TISON & ELLISON (1986) caracterizavam os primeiros meses de vida por um aumento das respostas aos estímulos, como por exemplo, resposta a sons, desconforto visceral, estado de regulação do sono deturpado e desequilíbrio do tono muscular.

Segundo FLEMING (1987), a evolução estático-motora do neonato até a idade adulta depende da maturação do SNC, que seria determinada por padrões geneticamente estabelecidos e por estímulos ambientais. Complementando os aspectos genéticos e ambientais, SHEPERD (1996) sugeriu que o desenvolvimento motor depende da biologia, do comportamento motor e das influências do ambiente e não apenas da maturação do SNC, nos quais a aquisição de habilidades na execução dos atos motores deve ser considerada.

O desenvolvimento da criança, do ponto de vista neuropsicossensorial e motor, ocorre na dependência do processo de maturação do SNC, principalmente durante o primeiro ano de vida. Esse processo permite a inibição da atividade reflexa primitiva presente no RN, o desenvolvimento das reações de retificação, proteção e de equilíbrio (atividade reflexo-postural), o desenvolvimento das funções sensoriais, de linguagem, intelectual e a atuação de todas essas aquisições de forma harmônica e integrada. Portanto, especialmente no primeiro ano de vida, o desenvolvimento motor é um dos maiores responsáveis pelo desenvolvimento das outras áreas, que, por sua vez, contribuem para o aprimoramento do ato motor (SOPERJ, 1990).

DURMAZLAR et al. (1998) afirmam que o ambiente em que a criança vive no início da infância é um determinante chave para o seu desenvolvimento, especialmente o tocante a motricidade fina e linguagem. Em lactentes saudáveis o desenvolvimento motor é similar em qualquer parte do mundo. Os fatores socioculturais têm forte influência sobre o desenvolvimento motor de lactentes, observando-se comportamento motor característico de acordo com o grupo cultural que pertence à criança.

Outros autores verificaram diferenças no padrão de desenvolvimento motor de lactentes de diversas nacionalidades, especialmente na idade ou no tempo de aquisição de habilidades motoras, de acordo com as práticas culturais (BRILL, 1986; CINTAS, 1988) e o nível de educação das mães, de modo que mães com nível intelectual mais alto tendem a influenciar positivamente o desenvolvimento de seus bebês (DURMAZLAR et al. 1998; SCHMIDT *et al.*, 1971).

SUPER (1976) estudou o desenvolvimento motor de lactentes na cidade de Kokwet (Quênia), utilizando as BSID-I (BAYLEY, 1969) e observou que ele estaria relacionado à maneira com que as crianças são tratadas, de acordo com as práticas maternas no cuidado com os lactentes. Somente as habilidades motoras que foram ensinadas e praticadas surgiram mais cedo no curso do desenvolvimento.

MEI (1994) realizou um estudo caso-controle com o objetivo de avaliar os efeitos de “sandbags”, uma espécie de saco de dormir, em substituição às fraldas, sobre o desenvolvimento motor de lactentes no primeiro ano de vida e observou que eles apresentavam atraso motor e intelectual em todas as etapas quando comparados ao grupo controle.

HOPKINS & WESTRA (1989) compararam as expectativas de mães procedentes da Jamaica, Índia e Inglaterra, quanto à aquisição de algumas habilidades motoras de seus lactentes e a capacidade preditiva da mãe com determinados aspectos culturais e observaram que os lactentes jamaicanos sentaram e andaram antes das crianças inglesas e que esta diferença era esperada pelas mães. Constataram que parece haver uma compatibilidade culturalmente específica entre as expectativas e a idade na qual as etapas como sentar sozinho, engatinhar e andar sem ajuda são adquiridas.

CAPUTE *et al.* (1985), realizaram um estudo para documentar algumas aquisições motoras em lactentes nos primeiros 24 meses de vida, utilizando as BSID-I (BAYLEY, 1969) e observaram avanços nas habilidades de sentar e andar, especialmente na raça negra, não havendo diferenças entre sexos.

Estes estudos apoiam a idéia de que os desenvolvimentos nos setores motor e mental de uma criança não dependem apenas do aspecto biológico do SNC, mas são fortemente influenciados pelas práticas maternas, durante o cuidado diário com os lactentes, pela raça, nível de escolaridade materno e socioeconômico, que favorecem ou não experiências motoras diversificadas (SANTOS, 2000).

Entre as pesquisas nacionais, destaca-se o clássico estudo de DIAMENT (1967). Esse autor realizou um estudo sobre o desenvolvimento psicomotor de lactentes normais durante o primeiro ano de vida em São Paulo/SP, avaliando a semiologia neurológica, no que se refere aos reflexos, reações, evolução do perímetro cefálico e idade

de aquisição de etapas motoras. Os seguintes resultados foram encontrados: o controle cefálico foi alcançado por 65% das crianças aos 3 meses e por 100% delas aos 4 meses de idade; 65% dos lactentes sentaram com suporte aos 4 meses e 100% aos 6 meses; a habilidade de sentar sem suporte foi alcançada por 50% dos sujeitos no sexto mês e por 100% deles aos nove meses; aos doze meses, as habilidades de levantar sem suporte, engatinhar, andar com apoio e andar sem apoio foram alcançadas por 40%, 85%, 80% e 10% das crianças, respectivamente.

Posteriormente, PAINE & PASQUALI (1983) estudaram o desenvolvimento motor e adaptativo em lactentes normais em Sobradinho/DF, com 4, 8, 12 e 18 meses de vida, pertencentes a famílias com nível sócioeconômico baixo e médio, utilizando a Gesell Development Schedules (GESELL & AMATRUDA, 1952). Não foram observadas diferenças entre os grupos de crianças brasileiras com níveis econômicos distintos, nem quando comparados aos padrões de normalidade americano.

SANTOS (2001) estudou o padrão de desenvolvimento motor durante o primeiro ano de vida, em lactentes normais da região de Campinas/SP e comparou com os resultados padronizados para crianças americanas. Utilizou as BSID II (BAYLEY, 1993). Os resultados indicaram que os lactentes avaliados apresentaram as maiores mudanças motoras nos oito primeiros meses de vida, seguidos de um período de estabilização. De maneira geral, o padrão de desenvolvimento motor foi similar nos dois grupos. No entanto, observou-se diferença significativa, favorecendo lactentes americanos no 3^o, 4^o e 5^o meses de vida. Os lactentes brasileiros exibiram “Index Score” significativamente inferiores aos americanos, nas habilidades de sentar e preensão, ou seja, na coordenação motora axial e apendicular, respectivamente. Em contrapartida, no sexto mês, os “Index Score” foram semelhantes. Essas diferenças podem ser explicadas por fatores culturais, com variações nas práticas maternas, nos cuidados com o lactente, entre mães brasileiras e americanas, influenciando as aquisições neuromotoras.

3.5. O FLUXO SANGÜÍNEO CEREBRAL NO PERÍODO NEONATAL

A introdução do duplex-scan em 1979 por BADA *et al.*, e posteriormente, do Doppler colorido na avaliação do FSC do RN, vem condicionando continuamente novos conhecimentos nos mecanismos fisiológicos de adaptação à vida extra-uterina, além de auxiliar no entendimento das doenças próprias a este grupo etário (MONTEIRO, MARCHIORI & LOPES, 1999). O fluxo cerebral imediatamente após o parto, reflete, em grande parte, as adaptações circulatórias que se seguem ao período neonatal (VOLPE, 1995). Este fluxo se modifica de forma significativa nas primeiras 24 horas de vida (DEEG & RUPRECHT, 1989).

CONNORS, HUNSE, GAGNON *et al* (1992) descreveram a influência da idade pós-natal no espectro arterial, por meio de um estudo longitudinal iniciado intra-útero e com acompanhamento até 48 horas de vida, em 12 RNT, saudáveis, com idade gestacional média de 41 semanas. Verificou-se um aumento no índice de resistência nas primeiras oito horas de vida extra-uterina, seguido por uma queda progressiva até a 24^a hora, com posterior estabilização entre a 24^a e 48^a hora de vida. De acordo com ANDO, TAKASHIMA & TAKESHITA (1983), tal fenômeno estaria relacionado ao processo de adaptação à vida extra-uterina notadamente, pela persistência do ducto arterioso patente. Além disso, vasoconstricções arteriolares poderiam ser ocasionadas por elevações rápidas na Pressão Parcial de Dióxido de Carbono (PaCO₂) ou alcalose respiratória.

O processo de auto-regulação cerebral pode ser definido como a manutenção de FSC constante dentro de uma faixa de pressão arterial sistêmica, resultante de modificações na resistência vascular cerebral (CHEMTOB *et al.*, 1990), no entanto, a capacidade limitada de auto-regulação do fluxo em RN, favorece a ocorrência de patologias vasculares cerebrais. De modo que, em RN de risco, este fenômeno pode ser perdido e o índice de pulsatilidade seria influenciado diretamente por alterações na pressão arterial sistêmica (ANDO, TAKASHIMA, TAKESHITA, 1983).

IPSIROGLU *et al.* (1997) consideram que o equilíbrio circulatório cerebral nos primeiros dias de vida do RN apresenta relação com a idade gestacional, determinando em prematuros patológicos, especialmente àqueles em ventilação mecânica, mudanças

significativas de fluxo em decorrência de variações da PaCO₂ e da pressão arterial acima do limite superior de auto-regulação de FSC. Portanto, determinados mecanismos seriam responsáveis pelo autocontrole circulatório. Dentre eles, destacam-se os prostanóides que podem causar vasoconstrição ou vasodilatação no território vascular neonatal.

Vários estudos de avaliação do fluxo cerebral foram realizados em RN, na tentativa de se obter um conhecimento melhor da fisiologia e da instabilidade na hemodinâmica do cérebro no período neonatal. MONTEIRO, MARCHIORI & LOPES (1999) relatam que, apesar dos inúmeros estudos nesta área de interesse, ainda existem controvérsias em relação à análise clínica das mudanças na hemodinâmica cerebral *in vitro*, em cobaias e em recém-nascidos. Afirmam que o FSC modifica-se continuamente e que as mudanças decorrentes do amadurecimento cronológico e hemodinâmico geram grande variabilidade nos valores normais de velocidades de fluxo.

VAN DE BOR & WALTHER (1991) realizaram um estudo do FSC em 83 RNT saudáveis, com idade gestacional média de 39,2 semanas, com peso médio de 3.221 gramas. Os exames de duplex-scan foram realizados nas artérias pericalosa, carótida interna e basilar, em posição supina e em repouso, no período de 24 a 48 horas após o nascimento. Os valores normais encontrados para o índice de pulsatilidade por artéria foram, respectivamente, de 0,69; 0,72 e 0,72. Resultados semelhantes foram obtidos por MONTEIRO, MARCHIORI & LOPES (1999).

YOSHIDA, YASUHARA, KOBAYASHI (1991) afirmam que as velocidades de fluxo são mais influenciadas pela IG do que pelo PN, graças à maturação dos vasos cerebrais, além de sofrerem grande influência da idade pós-natal (IPN). Tais afirmações vão de encontro com os achados de OZEK et al (1995) que descreveram a influência da IPN na velocidade média e índice de resistência. Estes autores utilizaram o Doppler transcraniano nas ACA, ACM e carótida interna, em 31 RNT, sem doença prévia, com peso médio de 3.411 gramas, em condições de repouso, na avaliação do comportamento do FSC em relação à IPN. Observaram elevação na velocidade média e diminuição no índice de resistência nos intervalos de 1, 3 e 5 dias após o nascimento.

O sexo, segundo BAENZIGER *et al.* (1994), é fator de influência no FSC, provavelmente por influência hormonal e diferenças na viscosidade sanguínea e no débito cardíaco entre os sexos. Esses autores realizaram estudo do FSC com xenônio-133, em 46 RNPT (<34 semanas), sendo 27 do sexo feminino e 19 do sexo masculino, com peso inferior a 1.500 gramas, e concluíram que pacientes do sexo feminino apresentam fluxo cerebral menor em relação àqueles do sexo masculino.

MONTEIRO, MARCHIORI, LOPES (1999) desenvolveram um estudo na Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro, utilizando o Doppler colorido na avaliação do fluxo arterial cerebral em RN normais e a influência da sucção ao seio. Descreveram a influência da maturidade, do peso e do tempo de vida pós-natal (10 a 48 horas) em RNT, RNPT e pós-termo, saudáveis, além das diferenças nas velocidades de FSC em duas atividades distintas: em repouso e sugando o seio materno. Verificaram influência significativa da IPN na velocidade média, aumentando seus valores, e conseqüentemente, reduzindo os IR e IP, conforme o grau de amadurecimento do RN. O peso apresentou influência inversamente proporcional sobre o índice de resistência. O Capurro Somático e a sucção ao seio foram fatores influentes no espectro do fluxo arterial, ao passo que o sexo, gemelaridade, tipo de parto (normal, cesárea ou fórceps) e índice de APGAR não apresentaram influência. Não se observou diferença, entre os critérios de avaliação, entre os dois sexos. Em contrapartida, identificou-se apenas um discreto aumento da velocidade média nas artérias do sexo feminino.

A policitemia e hiperviscosidade provocam alterações no FSC com insuficiência na perfusão tecidual e conseqüente comprometimento neurológico em crianças acometidas pela doença, submetidas ou não a tratamento. Neste tocante, NETTO (1998) realizou no Serviço de Neonatologia do CAISM-UNICAMP, avaliação da velocidade de FSC por ultra-sonografia Doppler no primeiro dia de vida de RNT, policitêmicos assintomáticos e normocitêmicos e analisou a influência de algumas variáveis perinatais na hemodinâmica cerebral. Foram realizadas mensurações de FSC com 1, 2, 12 e 24 horas de vida em ACA e calculados a resistência vascular periférica, “hidrance” vascular e transporte de células vermelhas. Houve uma diferença significativa da velocidade de fluxo e da resistência vascular cerebral no primeiro dia de vida, tendo as medidas ultra-

sonográficas de velocidade apresentado diferenciação significativa entre RN policitêmicos e normocitêmicos, exceto o índice de resistência, embora o transporte de células vermelhas não tenha sido diferente entre eles. A velocidade de FSC foi influenciada de forma significativa pela adequação peso/idade, pela presença/ausência de policitemia neonatal e a variação da viscosidade sanguínea apresentou expressão apenas a partir da 12^a hora de vida.

MATINUSSEN *et al.* (1994) avaliaram as modificações no fluxo mesentérico antes e após a sucção ao seio materno e em alguns casos, usando-se a mamadeira, em 20 RNT, saudáveis. Houve aumento significativo da velocidade média (85-92%) na artéria mesentérica superior no período pós-prandial, no entanto, a pressão sanguínea não se modificou. Em relação à ACM, ocorreu aumento da velocidade média, independente do débito cardíaco que foi fator de influência para o fluxo esplâncnico. O aumento da demanda metabólica no período pós-prandial ou uma modificação no calibre dos vasos cerebrais foram atribuídos como prováveis causas para o aumento do fluxo cerebral. Concluiu-se, portanto, que alterações no fluxo mesentérico, no débito cardíaco e no fluxo cerebral podem ser observadas em RN no período pós-prandial.

Outros estudos enfatizam a influência da atividade no FSC, nos diferentes estágios do sono. MONTEIRO, MARCHIORI, LOPES (1999) verificaram se a sucção ao seio materno influenciava o espectro do fluxo arterial cerebral em RN e constataram aumento na velocidade média e redução nos índices de resistência e pulsatilidade às mamadas. Esse resultado poderia ser explicado pelo aumento da demanda metabólica, ocasionada pelo estresse da sucção ao seio, com conseqüente liberação de catecolaminas e vasoconstricção arteriolar, ocasionando uma vasodilatação compensatória em nível cerebral, com aumento das velocidades e, portanto, da velocidade média.

A avaliação do FSC em RNPT, revelou que os valores absolutos de velocidade sistólica e diastólica aumentaram com a IG, enquanto que o índice de resistência de Pourcelot (1974) tendeu a diminuir (HORGAN *et al.*, 1989).

Esses estudos demonstram que o processo de maturação influencia decisivamente não só na regionalização da perfusão, como também nos próprios valores absolutos do FSC, no entanto, as causas da variação do fluxo no período neonatal precoce

ainda permanecem especulativas, devendo, relacionar-se provavelmente, com a atividade cerebral, estados de sono-vigília, níveis de Oxigênio (O₂) e Gás Carbônico (CO₂), tipo de hemoglobina e valores de viscosidade sanguínea (BAEZINGER, 1995).

3.6. MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DO FLUXO SANGÜÍNEO CEREBRAL

A complexa organização tridimensional do cérebro humano requer metodologia precisa tanto para a descrição e localização de estruturas intracranianas, como para mensurações acuradas do fluxo cerebral. Segundo PRYDS & EDWARDS (1996), anormalidades na hemodinâmica cerebral parecem ser uma causa significativa de morbidade e mortalidade no período neonatal. Entretanto, o entendimento do fluxo sanguíneo cerebral neste grupo etário permanece relativamente pouco sofisticado e se baseia fortemente em estudos obtidos a partir de animais ou adultos.

De acordo com os mesmos autores, muitos dispositivos têm sido empregados na avaliação do FSC em seres humanos. De modo que, avaliações quantitativas ou não quantitativas podem ser obtidas em função do método utilizado. Para a avaliação quantitativa utiliza-se o Princípio de Fick, que se baseia na taxa de acúmulo de um marcador molecular no organismo. Esta por sua vez, resulta da diferença entre a taxa de liberação e a de remoção daquele marcador. Esse Princípio envolve, no entanto, duas considerações importantes: a substância não deve ser consumida nem produzida no organismo e o fluxo sanguíneo deve ser constante no período de aferição.

Os seguintes métodos utilizam-se deste Princípio: A Técnica do Óxido Nítrico (NO₂), A Técnica de Clearance do Xenônio 133 (¹³³Xe), A Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET), A Tomografia Computadorizada através do Xenônio Estável (“stable xenon computerised tomographic scanning” - XeCT), A Espectroscopia Próxima ao Infravermelho (NIRS) e a Ressonância Nuclear Magnética (RNM). Essas técnicas apresentam vantagens e desvantagens que devem ser consideradas em função da população em estudo (PRYDS & EDWARDS, 1996).

Segundo esses autores, uma das primeiras técnicas desenvolvidas, o NO₂ inalatório, necessita de cateterizações de vasos cerebrais, o que limita a sua aplicação no período neonatal, de forma que tem sido pouco utilizada em recém-nascidos. Já a Técnica de Clearance ¹³³Xe depende um marcador cerebral radioativo inerte e tem como principal desvantagem a omissão da curva do gás ¹³³Xe nos primeiros 90-120 segundos, que contém informações sobre o clareamento rápido do fluxo sanguíneo na substância cinzenta, além de determinar grande exposição a radiação β.

A Tomografia por Emissão de Pósitrons também permite avaliações quantitativas de fluxo através da injeção de água marcada (H₂¹⁵O) que ao emitir pósitrons, colide com elétrons nos tecidos cerebrais levando a aniquilação de partículas e a emissão de um par de γ fótons em um ângulo de 180° cada. Tem como vantagem a habilidade para a aferição do fluxo regional, no entanto, as investigações são limitadas pela alta exposição à radiação ionizante, impedindo a sua aplicação no período neonatal (PRYDS & EDWARDS, 1996).

A Tomografia Computadorizada através do Xenônio Estável utiliza o xenônio não radioativo por via inalatória, o que resulta em um aumento na densidade tecidual, dependente do tempo. É considerado um método relativamente seguro, embora o xenônio tenha efeito anestésico e possa determinar aumentos na pressão intracraniana, o que dificulta a sua aplicação no período neonatal (PRYDS & EDWARDS, 1996).

A Espectroscopia Próxima ao Infravermelho consiste na utilização de um marcador intravascular, não difusível, com a finalidade de avaliar o fluxo sanguíneo arterial cerebral, sendo este fluxo determinado pela razão do marcador acumulado no tempo em função da quantidade administrada. Tem sido usado em inúmeros estudos em recém-nascidos por permitir mensurações rápidas e repetidas do fluxo cerebral, sem a necessidade de interrupção de seus cuidados habituais, além de fornecer outros dados da hemodinâmica e oxigenação cerebral. Entretanto, a necessidade em se manter constantes o fluxo sanguíneo e a extração de oxigênio cerebral durante a avaliação, limitam a sua utilização, além de ser inapropriado para recém-nascidos ou lactentes com doença pulmonar severa, uma vez que trocas rápidas na oxigenação tecidual não podem ser obtidas nesses casos. Estudos realizados em Havard mostraram que a NIRS apresenta grande utilidade clínica no diagnóstico de processos isquêmicos cerebrais (TSUJI *et al.*, 1998).

Outra técnica muito promissora é a Ressonância Nuclear Magnética que, assim como a NIRS, permite mensurações do fluxo cerebral regional. A angio-ressonância é uma modalidade técnica recente, sendo utilizada desde 1988, no entanto, a necessidade de transporte para a realização do exame, a utilização de contraste paramagnético e a necessidade de associação de técnicas especiais limitam a sua aplicação no período neonatal, além do risco considerável de complicações (UEHARA & STAUT, 1995).

Por outro lado, avaliações não quantitativas da hemodinâmica cerebral podem ser obtidas utilizando-se a Tomografia Computadorizada por Fótons Únicos (SPECT) e a Ultra-sonografia Doppler. A SPECT necessita da administração endovenosa de $^{99m}\text{TcHMPAO}$ que atua como uma microesfera química de tal forma que, o ligante radioativo torna-se marcado no cérebro e pode ser visualizado algum tempo depois, mesmo na presença de pneumotórax e hipotensão severa. A imagem radioativa fornece um mapa de distribuição do fluxo cerebral durante a administração do contraste, embora com menos acurácia que a PET, permitindo a identificação de alterações perfusionais do fluxo regional, mas infelizmente os valores são apenas relativos (PRYDS et EDWARDS, 1996).

Pesquisas com o SPECT cerebral em neonatos submetidos à Oxigenação por Membrana Extracorpórea (ECMO), demonstraram que as imagens de função cerebral são viáveis nessas crianças. Concluiu-se que o método tem potencial para visualizar déficits no FSC regional não detectáveis por modalidades de imagem neuroanatômicas e apresenta valor clínico no follow-up em longo prazo do desenvolvimento neuromotor (PARK *et al.*, 1992).

Portanto, a utilização de radiação ionizante, a necessidade de sedação, a impossibilidade relativa de reprodutibilidade, o tempo prolongado do exame, o alto custo operacional e a baixa disponibilidade são fatores que contribuem para a limitação desses métodos de imagem, dificultando a aplicabilidade no período neonatal (EVANS, 1992).

Atualmente a ultra-sonografia em conjunto com o módulo Doppler representa o método de escolha na avaliação anatômica do SNC e tem sido utilizado de forma rotineira, na mensuração do FSC no período neonatal. A sua ampla aplicabilidade se justifica por ser um exame totalmente inócuo, indolor, não necessitar de preparo prévio, apresentar baixo

custo operacional e poder ser realizado em unidades neonatais à beira do leito, sem a necessidade de transporte do RN até as dependências dos Serviços de Diagnóstico por Imagem, o que constitui uma vantagem singular quando comparado a outros métodos de avaliação do fluxo cerebral. Por se tratar de um método não invasivo, costuma ser bem tolerado por recém-nascidos já que o equilíbrio físico, especialmente a temperatura ambiente, é preservado durante a sua realização (ARANHA, 1995).

A história do ultra-som como método diagnóstico na avaliação do SNC data de 1956, quando LESKEL utilizou pela primeira vez o modelo-A (modulação da amplitude) ou unidimensional para detectar o deslocamento da linha mediana do cérebro e o tamanho dos ventrículos laterais, através de um simples registro gráfico das amplitudes dos ecos em função da profundidade em que eram gerados. Posteriormente com os avanços tecnológicos, principalmente na década de 70, com o emprego dos equipamentos setoriais dinâmicos e transdutores de alta frequência foi possível obter imagens da anatomia cerebral, possibilitando a identificação de diferentes estruturas intracranianas (ARANHA, 1995).

Em 1980, GARRET *et al.*, descreveram a fontanela anterior como janela acústica para o estudo do sistema ventricular neonatal. Desde então, a avaliação ultrassonográfica é realizada através da janela acústica transfontanelar. Esta por sua vez, utiliza como via de acesso para a visualização do conteúdo intracraniano, os planos coronal e sagital ou via transóssea, sobre a região temporal, para a obtenção dos cortes axiais. Habitualmente, empregam-se os transdutores de superfície de contato pequena e de alta frequência: 5MHz, 6,5MHz e os lineares 7,5 a 10MHz, com foco curto ou médio para melhor definição da anatomia cerebral (ARANHA, 1995).

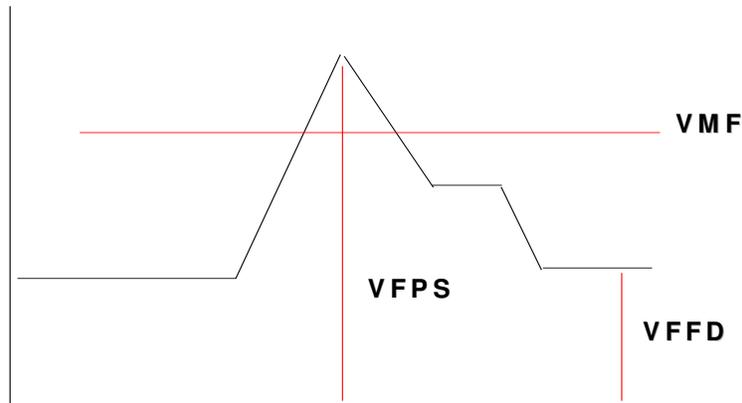
FITZGERALD & DRUMM (1977) foram os primeiros autores a relatarem a aplicação do Doppler na avaliação da circulação fetal. Em 1979, BADA *et al.*, descreveram pela primeira vez um estudo sobre FSC em RN com asfixia e hemorragia intracraniana, utilizando esta tecnologia de imagem. As medidas de velocidade de FSC, por ultra-som, tiveram início neste mesmo período, com os estudos de NORNES, GRIP & WIKEBY (1979). De modo que atualmente, a ultra-sonografia Doppler oferece ao neonatologista e intensivista pediátrico, a oportunidade de monitorizar de forma não invasiva a hemodinâmica cerebral (ARANHA, 1995).

O método utiliza o princípio descrito por CRISTIAN JOHANN DOPPLER, em 1842, o qual determina que a frequência das ondas de som, refletidas por um objeto em movimento, é desviada em quantidade proporcional à velocidade do objeto. Assim, todas as ondas de som emitidas em direção a um determinado vaso pelo transdutor de ultra-som, são refletidas e desviadas pelos eritrócitos em movimento, em uma frequência diferente daquela emitida primariamente. O desvio da frequência sonora torna possível a mensuração da direção e velocidade de onda, por ser proporcional à velocidade do movimento, ao retornar ao transdutor (KCHOUK, 1991).

O sistema Doppler pode ser pulsátil ou contínuo. O sistema pulsátil contém um único cristal que serve como transmissor e receptor, de forma que pulsos ultra-sônicos são transmitidos intermitentemente. Logo, apresenta vantagens sobre o contínuo, pois ao emitir pequenos pulsos de ultra-som e esperar o seu retorno em um período de tempo definido, seleciona uma área específica e pré-determinada, de forma que apenas os alvos selecionados por um dispositivo denominado de registro de profundidade (“depht gated”) contribuem para o sinal do Doppler.

A aplicação conjunta de imagens do ecógrafo em modo-B, com as ondas pulsadas do sistema de Doppler, em um sistema designado de duplex, permite ao examinador guiar o transdutor para um vaso específico, em tempo real e diminuir consideravelmente a margem de erro devido a desvios de ângulo. Este delineamento anatômico fica bastante facilitado pelos instrumentos de imagem colorida, que configuram a direção do fluxo, inclusive no sistema venoso (FITZGERALD & STUART, 1989; KCHOUK, 1991).

A avaliação de velocidade de fluxo é feita através de um sonograma que é o resultado final de todas as frequências contidas no sinal do Doppler, dispostas graficamente de tal forma que as frequências ou velocidades estejam dispostas no eixo das ordenadas, enquanto o tempo é colocado nas abcissas, de acordo com as normas do EUROPEAN COMMITTEE ON DOPPLER TECHNOLOGY IN PERINATAL MEDICINE (1989) (FIG. 01).



$$\text{I.R.} = \text{VFPS} - \text{VFFD} / \text{VFPS}$$

FIGURA 1: Sonograma das frequências do Doppler

As informações quantitativas, por outro lado, são processadas pela análise numérica da forma da onda do sonograma. Inicialmente, são mensurados o pico de velocidade na fase sistólica e o final da onda sistólica, a velocidade média do fluxo e o Índice de Resistência (I.R.), proposto por POURCELOT (1974), que analisa a resistência vascular, ou seja, a relação entre o pico de velocidade sistólica menos o pico de velocidade no final da diástole, dividido pelo pico de velocidade sistólica ($\text{I.R.} = \text{VFPS} - \text{VFFD} / \text{VFPS}$). O índice de pulsatilidade (I.P.) utiliza a equação pico sistólico menos pico no final da diástole, dividido pelo fluxo médio ($\text{I.P.} = \text{VFPS} - \text{VFFD} / \text{VMF}$). Ambos foram criados para resolver a dificuldade em se manter o transdutor em ângulo zero com a artéria, fato este responsável por grande parte dos erros do método.

Inúmeros autores têm utilizado o sistema Doppler na avaliação da circulação cerebral, mesentérica e renal, no entanto, RAJU (1991) e LUPETIN *et al.* (1995) ressaltam que a mensuração da velocidade de fluxo cerebral em neonatos só pode ser utilizada como medida estimativa, uma vez que a técnica não oferece medidas quantitativas absolutas, principalmente para análise circulatória em vasos pouco calibrosos, como aqueles

encontrados na circulação encefálica, mas demonstra informações sobre mudanças de velocidade de fluxo no território avaliado (TRORENSEN, HAALAND, STEEN, 1994). Essas características resultam da incapacidade de se estimar a área de secção do vaso, da dificuldade em se avaliar o ângulo de incidência do feixe de ultra-som e da ausência de uniformidade de insonação do vaso. Tais efeitos podem ser minimizados pelo uso do Doppler colorido.

O módulo Doppler permite a avaliação de todo o sistema vascular cerebral, arterial e venoso. De modo que, para a avaliação do FSC utilizam-se normalmente, a artéria pericalosa ramo da artéria cerebral anterior, situada na região pericalosa do ventrículo lateral, explorada através da janela transfontanelar anterior em corte sagital e a art[eria cerebral média visualizada através do osso temporal. (RAJU, 1991) (FIG. 02 e 03).

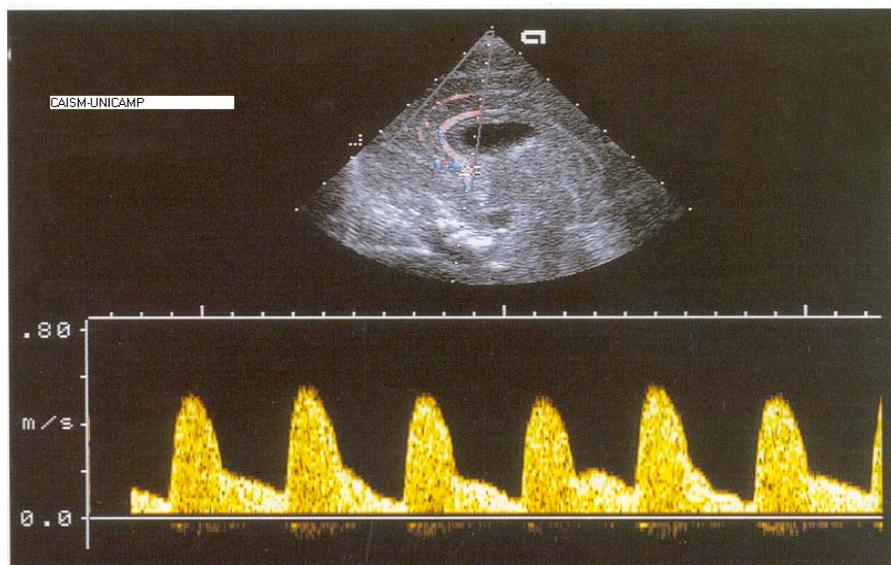


FIGURA 2: Avaliação de fluxo por Doppler em artéria cerebral anterior

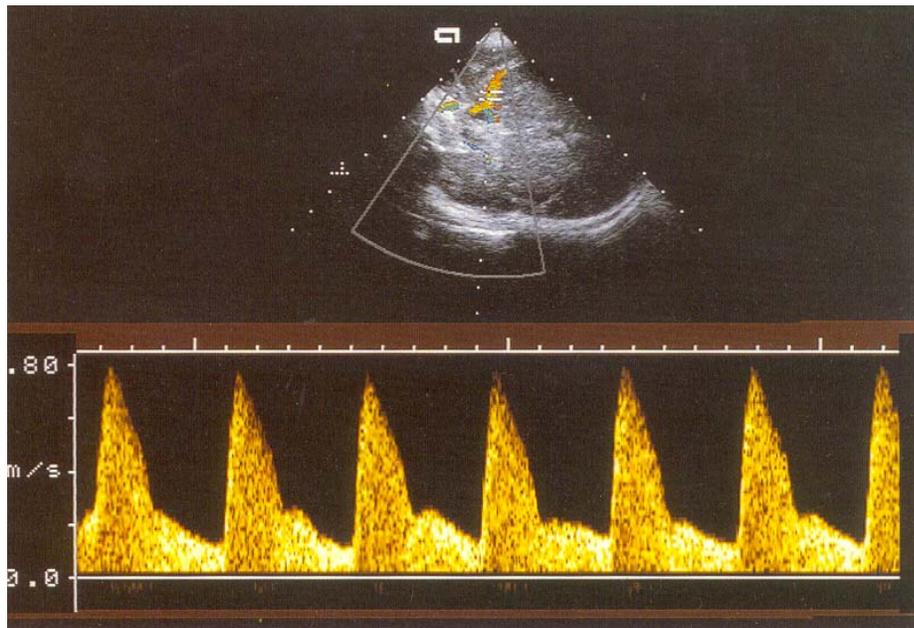


FIGURA 3: Avaliação de fluxo por Doppler em artéria cerebral média

Em adição a sua ampla utilização clínica na cardiologia, radiologia, neurologia e neurocirurgia, métodos Doppler sofisticados têm sido aplicados em pesquisas na área da hemodinâmica, incluindo estudos na circulação sistêmica e útero-placentária.

3.7. A DESNUTRIÇÃO INTRAUTERINA

O crescimento fetal é marcado pela transição entre o aumento celular rápido em número e tamanho, de modo que a divisão e o crescimento celular sem interferências favorecem o crescimento embrio-fetal normal, que resulta em um RNT com todo o seu potencial genético de crescimento (FESCINA & SCHWARCZ, 1988).

Segundo AVILA-ROSA *et al.* (1988), o peso de nascimento é considerado um indicador importante do crescimento e desenvolvimento intra-uterinos e do estado nutricional do RN. O BPN, definido de acordo com a Organização Mundial de Saúde, como peso de nascimento inferior a 2.500 gramas, é o fator individual mais importante que

determina as probabilidades do RN em sobreviver e ter um crescimento e desenvolvimento saudáveis. Este grupo apresenta um índice maior de morbidade e mortalidade infantil (OMS, 1980).

O RN ao sofrer “restrição ao crescimento” é designado como “dismaturo”, “recém-nascido portador de retardo de crescimento intra-uterino” (RCIU) ou “desnutrido fetal”, no entanto, a denominação mais amplamente utilizada é RN PIG. Entretanto, a definição precisa de retardo de crescimento fetal ou de desnutrição fetal é, por sua vez, difícil. Faltam meios clínicos e laboratoriais efetivos para o diagnóstico neonatal, embora o estudo morfométrico fetal ao ultra-som e o estudo da circulação materna e fetal pelo Doppler forneçam importantes dados neste sentido (RAMOS, VAZ, CALIL, 2000).

O estudo do crescimento fetal tem tido como importante instrumento o uso de “curvas de crescimento intra-uterino”, ou seja, curvas que são traçadas para se obter as médias e desvios padrões, ou os percentis, de um parâmetro antropométrico, por via de regra, o peso para cada IG no grupo de RN estudados. O estudo integrado do peso e da IG permitiu a caracterização dos RN de acordo, simultaneamente, com essas duas variáveis fundamentais. O conhecimento da média e do desvio padrão (ou dos vários percentis) do peso para uma determinada IG permite, portanto, que o RN seja classificado como de peso “adequado”, “pequeno” ou “grande” para aquela idade (RAMOS, 1983).

O RN PIG é definido segundo o critério de BATTAGLIA & LUBCHENCO (1967), como sendo aquele cujo peso de nascimento se situa abaixo do percentil 10 para a sua idade gestacional, baseado em uma determinada curva de C.I.U. Outros critérios, no entanto, têm sido empregados para o diagnóstico da condição de RN PIG, tais como o de Gruenwald (1974), que considera como PIG o RN com peso de nascimento inferior a dois desvios padrões da média (corresponde ao percentil três); ou de Miller e Hassaneim (1971), que recomendam como limite o percentil cinco (RAMOS, 1983).

A Curva de Lubchenco (1963) foi elaborada a partir de uma grande população de RN admitidos no Colorado General Hospital em Denver, no período de julho de 1948 a janeiro de 1961. Foram incluídos os lactentes caucasianos, nascidos de parto único ou gemelar, com idade gestacional entre 24 e 42 semanas, provenientes de diferentes classes

sociais. Foram excluídos àqueles com IG maior que 36 semanas, nascidos a partir de 1955, pela grande amostragem de RNT, assim como os não caucasianos, com idade gestacional menor que 24 e maior que 42 semanas, malformados, hidróticos, filhos de mãe diabética e os de peso e idade gestacional ignorados ou incompatíveis.

A Curva de Crescimento Intra-uterino de Willians e col (1982) utiliza o percentil 10 como limite para a classificação de RN PIG e por ter sido elaborada a partir de uma grande população de RN da Califórnia, permitiu uma determinação mais precisa da viabilidade fetal, segundo diferentes combinações de peso e idade gestacional, sendo adotada como padrão em várias instituições (SEGRE, COLLETO, BERTAGNON, 2001). Entretanto, a Curva de Lubchenco *et al.* (1963), apesar de apresentar os menores valores absolutos de peso, especialmente nas idades gestacionais mais avançadas, e ter sido elaborada quando não se conheciam muitos dos fatores que alteram o crescimento fetal, é uma das mais utilizadas em unidades neonatais de todo o mundo (MARGOTTO, 2001).

A construção de curvas de crescimento intra-uterino, relativas a uma determinada população poderá revelar suas características específicas, evitando possíveis erros decorrentes de um RN segundo uma curva que não é adequada à população a qual pertence esta criança em particular. Portanto, a classificação de um RN segundo uma curva de crescimento deveria, preferencialmente, se reportar àquela construída com dados da população à qual pertence o indivíduo, pois ao se classificar um determinado RN em uma curva construída com população dissimilar, poder-se-ia estar incorrendo em grave erro, como por exemplo, a subestimação diagnóstica do RN com RCIU ao se utilizar curvas inapropriadas de peso em função da idade gestacional (SEGRE *et al.*, 2001). Consequentemente, para uma melhor definição de risco de morbimortalidade neonatal, acredita-se que a curva de crescimento intra-uterino a ser usada deveria ser derivada de uma população representativa das gestantes da região, com base na demografia, nos fatores de risco e no resultado perinatal (BRENELLI & MARTINS, 1992; MARGOTTO, 2001).

A utilização de curvas brasileiras tem sido discutida (LOPES, 1995), e há propostas para a adoção de curvas nacionais como as de MARGOTTO (1995) e XAVIER *et al* (1995) que caracterizam melhor os desvios de normalidade de nossos RN e certamente são mais apropriadas que as internacionais. Neste sentido, MARTINS FILHO (1972)

elaborou curvas de crescimento intra-uterino regionais a partir de uma população de nascidos vivos na Maternidade de Campinas (SP), no período de janeiro de 1970 a dezembro de 1971, correlacionando seus resultados com diferentes variáveis maternas.

Posteriormente, BRENELLI (1989) realizou um estudo epidemiológico da distribuição de peso, idade gestacional e de mortalidade neonatal da população de nascidos vivos de duas maternidades de Campinas (Hospital Escola da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP e Hospital Vera Cruz). As curvas de C.I.U. da população da UNICAMP apresentaram valores menores quando comparadas àquelas de RN provenientes do Hospital Vera Cruz nos percentis 10, 50 e 90, assim como os pesos médios para cada idade gestacional, sendo estatisticamente significantes os referentes às idades gestacionais de 35 a 41 semanas.

É importante ressaltar que nem todo RN PIG pode ser designado como portador de RCIU, pois para isso seria necessário haver pelo menos duas mensurações ao longo do período de crescimento fetal, nem a princípio como desnutrido, uma vez que poderá corresponder a um neonato normal, mas com baixo potencial de crescimento intra-uterino. Por outro lado, RN com pesos que os colocam, na curva ao nascer, como de crescimento adequado, poderão ter sofrido na verdade, retardo de crescimento e seu peso acabou sofrendo uma restrição, de difícil diagnóstico ao longo da gestação (FESCINA & SCHWARCZ, 1988; RAMOS *et al.*, 2000).

O BPN representa um problema grave de saúde pública e a sua incidência varia amplamente de acordo com a região e população estudadas. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a incidência mundial é de 17% (1980), variando entre 4-12% no Continente Europeu, com menor incidência na Suécia (3,69%). Ao passo que em países do terceiro mundo esta frequência aumenta significativamente, podendo atingir em países como a Índia 30-40% da população. Na América Latina situa-se em torno de 9%.

Segundo RAMOS *et al.* (2000), estima-se que em países desenvolvidos cerca de um terço dos RN BPN são, na verdade RNT PIG, ao passo que em países em desenvolvimento esta proporção é bem maior, podendo atingir 75% do total de RN BPN. Portanto, nos países em desenvolvimento predomina o RCIU, diferindo dos países

desenvolvidos onde os prematuros têm maior participação na população de BPN (OMS, 1980; AVILA-ROSA *et al.*, 1988; KRAMER, 1987).

Um estudo realizado na Maternidade de Campinas (SP) no período de 1975 e 1985 constatou que o BPN apresentava uma incidência de 8,6% entre 116.635 nascidos vivos (MARIOTINI, 1995). No Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, entre 1250 nascidos vivos, 12,3% eram RN PIG (RAMOS *et al.*, 2000).

O BPN e especialmente o RCIU apresentam etiologia multifatorial e podem resultar do somatório de inúmeros fatores inter-relacionados: genéticos, étnicos ou populacionais (baixa condição sócio-econômica), fetais (baixa estatura genética, infecções congênitas e erros inatos do metabolismo) e maternos (influência da estatura, idade e nutrição materna, condição de fumante, uso de drogas, grau de paridade e intervalo entre as gestações), entre outros (RAMOS, 1986).

Fatores de risco relacionados ao RCIU fazem parte das investigações realizadas em vários países desenvolvidos ou em desenvolvimento, e o hábito de fumar durante a gestação, tem sido uma das maiores preocupações (VILLAR *et al.*, 1996).

Segundo POLANI *et al.* (1974), o peso fetal sofre as seguintes influências relativas: 38% genéticas e 62% ambientais, incluindo o organismo materno. Este seria responsável por metade das influências ambientais, sendo a outra metade desconhecida.

De acordo com o Centro Latino-americano de Perinatologia e Desenvolvimento Humano, o antecedente de RCIU, o hábito de fumar, a pré-eclâmpsia, a gestação múltipla, a proteinúria e hemorragia no segundo trimestre de gestação foram identificados como fatores de risco relacionados ao RCIU em instituições públicas da Argentina, Brasil, Colômbia e Uruguai. (FESCINA & SCHWARCZ, 1988).

MARIOTINI (1995) realizou um estudo caso-controle em RN na cidade de Campinas – SP para determinar os fatores de risco para o BPN e observou uma frequência de 9% de BPN. Destes, 57% eram RN PT e 29% portadores de RCIU. Os fatores de risco associados significativamente ao BPN foram: peso prévio à gestação menor que 50kg,

ganho ponderal menor que 8kg, hábito de fumar, hipertensão arterial e emergências maternas. O RCIU também esteve associado à escolaridade materna até o primeiro grau incompleto e ao fumo passivo. O estudo propõe que os serviços de saúde melhorem o estado nutricional da mulher, incentivem um acompanhamento médico adequado no pré-natal e orientem às gestantes a evitarem o fumo ativo e passivo, para que se possa atingir resultados gestacionais melhores, com menos baixo peso ao nascer.

Segundo MITTENDORF *et al.* (1994), o hábito de fumar, o consumo de álcool, o baixo peso pré-gestacional e a adição a narcóticos são fatores de risco preveníveis e o baixo ganho ponderal durante a gestação, fator de risco possivelmente prevenível, de forma que, programas de “screening” têm sido propostos, com a finalidade de detectar gestantes de risco para gerarem conceptos com RCIU, com a expectativa de poder interferir positivamente no resultado da gestação (VISPI *et al.*, 1994).

Diferentes tipos de RCIU podem ocorrer em função da época do agravo nutricional, de modo que, quanto mais precoce for o insulto, mais simétrico será o padrão de RCIU e maior será o dano ao SNC (SEEDS, 1984; VILLAR *et al.*, 1986).

Lin & Evans (1984) propuseram uma classificação para o RCIU relacionando a fase do crescimento fetal comprometida à etiologia do retardo, reconhecendo três tipos clínicos. O tipo I ou simétrico em que o agravo é precoce, antes do pico de crescimento em comprimento e do segmento cefálico, causando prejuízo ao processo de crescimento por hiperplasia e originando um conceito com reduções proporcionadas de peso, comprimento e perímetro cefálico; o tipo II, extrínseco ou assimétrico resulta de um agravo no terceiro trimestre da gestação, fase correspondente ao crescimento por hipertrofia, com preservação do perímetro cefálico e da estatura; e o tipo III, assimétrico ou de partes moles, é o mais freqüente, devido à insuficiência placentária, com redução do peso de nascimento por consumo de partes moles, preservando-se o comprimento e o PC já formados, com valores de IP mais baixos e prognóstico melhor que o tipo I (TAVARES, 1998).

A proporcionalidade corporal do CIU, ou seja, a relação entre o peso e o comprimento ao nascer, calculado segundo a fórmula de Rohrer = $g. 100/cm^3$, é um importante preditor do neurodesenvolvimento e classifica as crianças como simétricas ou

assimétricas, de acordo com o Índice Ponderal de Roher (IPR), que de um modo geral reflete quão pesada é uma criança para uma determinada estatura (RAMOS *et al.*, 2000). Lockwood & Weiner (1986), consideram o valor de 2,32 a 2,85 como normal. O percentil 10 é considerado limite para esta classificação, ao utilizar-se das curvas que relacionam a IG e o resultado do IPR. Os RN com RCIU assimétrico apresentam IPR abaixo do percentil 10, ao passo que àqueles com retardo simétrico têm IPR normal ou \geq ao percentil 10 (LUBCHENCO, 1976).

O RCIU do tipo simétrico parece ser maior em países em desenvolvimento devido à maior prevalência de má nutrição materna e fetal crônicas (VILLAR *et al.*, 1986; SIQUEIRA, SANTOS, SILVA, 1986; RAMOS *et al.*, 2000).

Os RN PIG apresentam características físicas e fisiológicas que variam em função do tipo de RCIU. Certas peculiares como cabeça relativamente grande em relação ao resto do corpo, fontanela bregmática ampla, tecido celular subcutâneo escasso com diminuição da espessura da prega subcutânea, da circunferência da coxa e do braço, mãos e rosto com aspecto de “envelhecimento” e cordão umbilical mais delgado que o habitual são freqüentes neste grupo.

Esses RN também apresentam uma perda de peso fisiológica menor do que 5% e ganho ponderal mais rápido em relação ao RNPT AIG, sua faixa de termoneutralidade é mais estreita pelo menor envoltório de gordura marrom e a hipoglicemia é o distúrbio metabólico mais freqüente. Há diminuição na concentração total de aminoácidos do sangue do cordão: treonina, alanina, valina, metionina e arginina e aumento da relação aminoácidos não essenciais/essenciais. O hematócrito e a massa eritrocitária encontram-se elevados, com conseqüente aumento da viscosidade sangüínea. Tal fenômeno seria determinado pela elevação da eritropoetina fetal conseqüente a hipóxia crônica. A hiperviscosidade pode resultar em alterações intestinais, com prejuízo na circulação mesentérica (RAMOS *et al.*, 2000).

A elevada morbidade e mortalidade dos RN com RCIU enfatiza a necessidade do diagnóstico precoce e da assistência adequada durante a gravidez, na parturição e no período neonatal, particularmente em nosso meio. Segundo BÁLCAZAR & HAAS (1991),

a taxa de mortalidade neonatal entre os RN PIG pode elevar-se até quatro vezes, quando comparados àqueles de peso adequado. Ao passo que entre os RN com RCIU simétrico, ela pode ser até sete vezes maior em relação aos RN com RCIU assimétrico, nos três primeiros dias de vida. Portanto, os RN PIG necessitam de cuidados especiais dada a alta frequência de complicações asfíxicas e síndrome de aspiração meconial, com conseqüente, hipertensão pulmonar persistente neonatal, além de hipotermia, policitemia, hipoglicemia e maior susceptibilidade a infecções, no entanto, na ausência desses agravos, esses lactentes costumam apresentar um curso neonatal melhor que os prematuros com peso similar.

Estudos recentes têm sugerido possíveis alterações metabólicas do RCIU que determinariam na vida adulta a “Síndrome X”, caracterizada por hipertensão arterial, hiperlipidemia, e diabetes mellitus não insulino-dependente. Tais componentes seriam os precursores da doença coronariana e do colapso circulatório futuros (RAMOS *et al*, 2000). BAKER (1997) demonstrou que o aumento da pressão arterial sistêmica e o aumento da incidência de coronariopatias em adultos está relacionado ao BPN.

O mecanismo ainda permanece incerto, porém possivelmente pode estar associado a alterações na estrutura dos vasos, mais especificamente, pela perda de elasticidade das paredes vasculares e a programações gênicas nas estruturas dos órgãos durante a embriogênese. Estes fenômenos também poderiam ser responsáveis por diferenças na resistência vascular, na “hindrance” vascular e no FSC entre RN PIG e AIG, proporcionando comprometimento hemodinâmico desde o nascimento até a idade adulta (BAKER, 1997).

Do ponto de vista somático existe tendência à manutenção de um desenvolvimento físico inadequado entre os PIG, com privação para a rápida recuperação do crescimento (XAVIER *et al.*, 1995). Nos seis primeiros meses de vida ocorre um período de recuperação (“catch-up”) do peso, estatura e perímetro cefálico, desde que haja uma oferta adequada de nutrientes e ausência de influências negativas sobre o metabolismo. O potencial para o “catch-up growth” pode ser influenciado pela causa do RCIU e parece ser melhor entre os PIG desproporcionados.

As anomalias congênitas freqüentemente transcorrem com diminuição do peso ao nascer, sendo maiores entre os RN PIG e podendo variar, segundo os autores: Rumbolzel et al - 10.5%; Scot e Usher - 11% e Van den Berg e Yerushalmy - 16.5% (RAMOS *et al.*, 1981).

Vale ressaltar que a preocupação com a prevenção de nascimentos de crianças com RCIU, destinadas a cuidados especiais no período neonatal, além de maior mortalidade e necessidade de acompanhamento multidisciplinar, tem sido uma estratégia com que países desenvolvidos como a Suécia, alcançam progressos nos índices de saúde de sua população, apresentando a menor taxa mundial de RCIU e conseqüentemente, de mortalidade infantil (DAVID & SIEGEL, 1983).



***MATERIAS E
MÉTODOS***

4.1. DESENHO DO ESTUDO

Tratou-se de um estudo analítico, prospectivo, desenvolvido no Setor de Neonatologia do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) e Laboratório de Estudos do Desenvolvimento Infantil I (LEDI I) do Centro de Estudos e Pesquisas em Reabilitação "Prof. Dr. Gabriel Porto" (CEPRE) da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM/UNICAMP), em uma população de RNT durante o primeiro semestre de vida.

4.2. TAMANHO AMOSTRAL

O tamanho da amostra do presente estudo foi calculado em no mínimo 18 RNT de cada adequação peso/idade gestacional (peso pequeno e adequado), considerando dados de literatura (CHEUNG, LAM, YEUNG, 1994). Os valores foram obtidos a partir da média (28,3 cm/s) e desvio padrão (4,8 cm/s) do pico de velocidade sistólica de FSC em RN com peso adequado para a idade gestacional (AIG) e mediante uma diferença entre as médias de velocidade de pico sistólico de fluxo cerebral entre RN AIG e PIG de 4,5 cm/s, considerando-se o erro beta de 0,20 e um erro alfa de 0.05 (POCOCH, 1983).

4.3. SELEÇÃO DE SUJEITOS

Após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO 1), os sujeitos foram divididos em dois grupos de RNT, entre crianças nascidas vivas na Maternidade do CAISM da FCM/UNICAMP – SP. A seleção foi feita entre aqueles que preencheram os pré-requisitos descritos abaixo, com nascimento ocorrendo durante o período comercial de dias úteis.

O grupo 1 foi composto por 36 RNT com AIG.

O grupo 2 foi formado por 24 RNT PIG.

Todos os RN do estudo seguiram o protocolo assistencial do Serviço, inclusive em relação aos critérios de alimentação.

Dos 60 RN selecionados inicialmente, todos foram convidados a retornar com seis meses de vida para avaliação neuropsicomotora. As consultas foram pré-agendadas no Cartão de Retorno. Obteve-se avaliação no sexto mês de 28 lactentes.

4.3.1. Critérios de inclusão

- nascimento no Centro Obstétrico do CAISM - UNICAMP
- gestação de feto único
- idade gestacional entre 37 e 41 semanas
- permanência mínima de 48 horas no Setor de Neonatologia da instituição
- crianças assintomáticas, sem necessidade de cuidados especiais, exceto manutenção de estabilidade clínica e glicemia

4.3.2. Critérios de exclusão

- malformações congênitas diagnosticadas no período neonatal
- portadores de infecção congênita confirmada (sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e/ou herpes)

4.3.3. Critérios de descontinuação

Foram retirados do programa aqueles que apresentaram:

- qualquer patologia neurológica no período de estudo
- necessidade de internação em unidade de terapia intensiva neonatal
- não comparecimento para avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor
- desistência voluntária durante o seguimento, por parte dos pais ou responsáveis legais

4.4. VARIÁVEIS ESTUDADAS E CONCEITOS

4.4.1. Variável independente

- **Adequação peso/idade gestacional**

- **adequado (AIG):** peso entre o percentil 25 e 90 do valor de referência
- **pequeno (PIG):** peso abaixo do percentil 10 do valor de referência.

Realizada através da comparação do peso ao nascer, em gramas, obtido logo após o nascimento, mensurado em balança eletrônica, marca Filizola, modelo ID 1500, com precisão de 10 gramas e carga máxima de 15kg, aferida regularmente, com os valores de referência para cada idade gestacional (LUBCHENCO *et al.*, 1963).

Utilizou-se esta classificação para manter as duas populações em estudo mais homogêneas.

4.4.2. Variáveis dependentes

- **Medidas de velocidade de fluxo cerebral:** velocidade do fluxo em artéria cerebral anterior e média medida por ecodopplerfluxometria entre 24 - 48 horas de vida:

- .. velocidade de fluxo no pico sistólico (V.F.P.S.): medida direta por curva de doppler e expresso em cm/s.
- .. velocidade de fluxo no final da diástole (V.F.F.D.): medida direta por curva de doppler e expresso em cm/s.
- .. velocidade média de fluxo (V. M .F.): calculada a partir da mensuração da área abaixo da curva de fluxo obtida por Dopplerfluxometria e expresso em cm/s.
- .. índice de resistência (I.R.): medido por doppler e calculado a partir da fórmula de Pourcelot: $(V.F.P.S. - V.F.F.D.) / V.F.P.S.$
- .. índice de pulsatilidade (I.P.): medido por doppler e calculado a partir da fórmula de Pourcelot: $(V.F.P.S. - V.F.F.D.) / V.M.F.$

- **Desenvolvimento neuropsicomotor:**

- Avaliado a partir das Escalas Mental e Motora das Bayley de Desenvolvimento Infantil (BSID-II) (BAYLEY, 1993) (ANEXO 3). A classificação baseia-se no "Index Score" (IS) das Escalas Motora, Mental e Comportamental das Escalas Bayley que segue pontuações de acordo com a performance neuropsicomotora do lactente, variando desde performance acelerada (PA) até performance significativamente atrasada (PSA). Classifica-se como:

- .. **Normal:** "Index Score" (IS) ≥ 85 .

- .. **Alterado:** "Index Score" (IS) < 85 .

4.4.3. Variáveis de controle

- **Para avaliação dopplerfluxométrica**

Variáveis maternas:

- Idade materna em anos.
- Grau de paridade, caracterizado como:
 - .. nulípara
 - .. primigesta
 - .. secundigesta
 - .. múltipara (≥ 3 gestações)
- Patologia crônica: presença de patologias anteriores à gestação.
 - .. presente/ausente

- Doença intercorrente na gestação: presença de patologias adquiridas durante a gestação atual.
 - .. presente/ausente
- Tabagismo materno: definido pelo hábito de fumar durante a gestação em:
 - .. 1 ≥ cigarro/dia: fumante
 - .. 0 cigarro/dia: não fumante.

Variáveis perinatais

- Sexo: definido como sexo ao nascer, de acordo com as características da genitália externa.
- Cor: definida como branca ou não branca.
- Peso ao nascer: definido como peso ao nascer, em gramas, obtido logo após o nascimento, mensurado em balança eletrônica, marca Filizola, modelo ID 1500, com precisão de 10 gramas e carga máxima de 15kg, aferida regularmente.
- Tipo de Doppler intra-uterino, caracterizado como:
 - .. normal
 - .. alterado
- Sofrimento fetal: definido pela presença de sinais de sofrimento fetal intra-útero (bradicardia, DIP II, líquido meconial espesso), identificados por tocografia ou exame clínico. Caracterizados em:
 - .. presente
 - .. ausente
- Tipo de parto: forma de término do parto e definido como:
 - .. vaginal
 - .. cesárea

- Índice de APGAR , segundo os critérios de APGAR (1953):
 - .. Ao 1º minuto
 - .. Ao 5º minuto
- Líquido amniótico, caracterizado como:
 - .. claro
 - .. mecônio espesso
 - .. mecônio fluido
- Idade gestacional: idade em semanas completas de gestação, avaliada conforme método proposto por CAPURRO et al. (1978), tolerando-se uma diferença de mais ou menos uma semana, com o dado obtido através de amenorréia materna e/ou ultra-sonografia fetal, realizada até 24 semanas de gestação. Considerou-se como de termo, o recém-nascido com idade gestacional ao nascimento entre 37 e 41semanas completas.
- Proporcionalidade corporal: relação entre o peso e o comprimento ao nascer, calculado segundo a fórmula de Rohrer = $g. 100/cm^3$, caracterizados em:
 - .. assimétricos: crianças com índice ponderal abaixo do P10 para a idade gestacional
 - .. simétricos: crianças com índice ponderal \geq P10 para a idade gestacional.

Considerou-se o valor de 2,32 a 2,85 como normal (LOCKWOOD & WEINER, 1986).

- Pressão arterial média do recém-nascido por método de oscilometria não invasiva através de um equipamento Dixtal.
- Hematócrito mensurado por microcapilares de vidro.

- Viscosidade sanguínea: as análises foram realizadas em amostras de sangue total utilizando-se viscosímetro digital tipo cone/placa, marca Wells Brookfield (Brookfield Engineering Inc.).

- **Para avaliação do neurodesenvolvimento**

- **Variáveis perinatais:**

- Adequação peso/idade gestacional
- adequado (AIG): peso entre o percentil 25 e 90 do valor de referência
- pequeno (PIG): peso abaixo do percentil 10 do valor de referência.

Realizada através da comparação do peso ao nascer, em gramas, obtido logo após o nascimento, mensurado em balança eletrônica, marca Filizola, modelo ID 1500, com precisão de 10 gramas e carga máxima de 15kg, aferida regularmente, com os valores de referência para cada idade gestacional (LUBCHENCO *et al.*, 1963).

Utilizou-se esta classificação para manter as duas populações em estudo mais homogêneas.

- Velocimetria Doppler em ACA e ACM através de Duplex-scan.
- Peso ao nascer: definido como peso ao nascer, em gramas, obtido logo após o nascimento, mensurado em balança eletrônica, marca Filizola, modelo ID 1500, com precisão de 10 gramas e carga máxima de 15kg, aferida regularmente.
- Proporcionalidade corporal: relação entre o peso e o comprimento ao nascer, calculado segundo a fórmula de Rohrer = $\text{g. } 100/\text{cm}^3$, caracterizados em:
 - .. assimétricos: crianças com índice ponderal abaixo do P10 para a idade gestacional
 - .. simétricos: crianças com índice ponderal \geq P10 para a idade gestacional.

Considerou-se o valor de 2,32 a 2,85 como normal (LOCKWOOD & WEINER, 1986).

4.5. MÉTODO DE COLETA E PROCESSAMENTO DE MATERIAL

4.5 1. Para avaliação do fluxo sanguíneo cerebral

O estudo dopplerfluxométrico foi desenvolvido durante a internação do RN no Serviço de Neonatologia da Instituição, com o RN em decúbito dorsal, preferencialmente em condições de repouso, pelo pesquisador principal, após treinamento prévio das técnicas utilizadas.

Utilizou-se um equipamento de ultra-som de marca Aloka, com duplo Doppler (pulsado e contínuo) e transdutor de 5 Mhz, com filtro de 200 Hz. As artérias foram localizadas anatomicamente pelo módulo bidimensional do ultra-som e detectadas as ondas de fluxo sanguíneo através do módulo de Doppler pulsado (DEEG & RUPPRECHT, 1989; TAYLOR *et al.*, 1990). Após análise visual e auditiva de cinco ondas consecutivas e estáveis, considerados pelo examinador como de boa qualidade, foram obtidos por leitura direta na tela do equipamento e através de interface computacional interna, nas seguintes artérias:

- Artéria cerebral anterior (ACA): foram realizadas medidas por ecodopplerfluxometria de precisão em ACA através de janela transfontanelar, em fontanela anterior, localizadas anatomicamente em região pericalosa do ventrículo lateral.
- Artéria cerebral média (ACM): foram realizadas medidas por ecodopplerfluxometria de precisão em ACM através de janela transfontanelar em região temporal, em nível do Polígono de Willis.

Foram analisados os seguintes parâmetros :

- velocidade de fluxo no pico sistólico (V.F.P.S.)
- velocidade de fluxo no final da diástole (V.F.F.D.)
- velocidade média do fluxo (V.M.F.), expresso pela área embaixo da curva
- índice de resistência, definido por Pourcelot como: $I.R. = (V.F.P.S. - V.F.F.D.) / V.F.P.S.$
- índice de pulsatilidade: $(V.F.P.S. - V.F.F.D.) / V.M.F.$

4.5.2. Coleta da amostra sangüínea

As amostras sangüíneas venosas periféricas para realização de hematócrito foram colhidas em triplicata de veia cubital, de um dos membros superiores, escolhido pelo pesquisador, em geral a que se mostrava de mais fácil acesso. Em todas as coletas foi evitado o uso de torniquete. A venóclise foi realizada com agulha 25 x 7, gotejando-se o sangue (0,5ml) diretamente em microcapilar/capilar heparinizado e microtainer com anticoagulante citrato.

- Hematócrito: foram utilizados microcapilares de vidro, previamente heparinizados com heparina seca, padronizados com comprimento de 75mm e diâmetro de 1mm, de marca Exata. Cada capilar foi preenchido com sangue total em aproximadamente 2/3 do seu comprimento e fechado em uma das extremidades com massa específica para vedação, produzida pela Fanem. Foram centrifugados por 5 minutos a 11500rpm e lidos imediatamente após, por visão direta, em tabela padrão.
- Viscosidade sangüínea: as análises foram realizadas em amostras de 0,5 ml de sangue total com anticoagulante citratado, utilizando-se para as mensurações um viscosímetro digital tipo cone / placa, marca Wells

Brookfield (Brookfield Engineering Inc.). A medida de viscosidade foi tomada no gradientes de velocidade ("shear rate") de $11,5 \text{ s}^{-1}$. Os valores foram expressos em Centipoises (cps). As amostras foram em duplicata, sendo anotado o valor médio medido das amostras. O exame foi realizado imediatamente após a coleta. Utilizou-se no viscosímetro em questão um cone CP-40, que apresenta as seguintes medidas: raio: 2,4 cm; ângulo: 0,8 graus, volume da amostra: 0,5 ml.

4.5.3. Medidas fisiológicas

- Pressão arterial média (PAM) do RN: medida não invasiva, através de equipamento por impedância Dixtal modelo DX 2710 e expresso em mmHg.

Os dados foram anotados na ficha de protocolo de estudo de fluxo sanguíneo cerebral (ANEXO 2).

4.5.4. Para avaliação do neurodesenvolvimento

Realizou-se avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor durante o sexto mês de vida nos referidos RN, através da aplicação das Mental e Motora das BSID-II (BAYLEY, 1993).

A metodologia das BSID-II (1993) possibilita a realização das provas em três tentativas, oferecendo ao lactente três oportunidades de respondê-la, de modo que possa superar as interferências de manifestações inesperadas. As provas, aplicadas individualmente, avaliam o funcionamento do desenvolvimento atual, pois qualquer prova pode envolver múltiplos processos de desempenho e aprendizagem.

Utilizam-se três Escalas de desenvolvimento: Mental, Motora e Comportamental, através do Instrumental das BSID-II (BAYLEY, 1993), no entanto, cada uma, em particular, traz contribuições únicas para a avaliação da criança. São consideradas

abrangentes e consistem em avaliar o índice de desenvolvimento nos aspectos cognitivo, pessoal-social e do desenvolvimento motor axial e apendicular, analisando paralelamente o comportamento das crianças em situação de teste.

A Escala Mental inclui itens que avaliam a memória, habituação, generalização, classificação, vocalização, linguagem e habilidades sociais. A Escala Motora analisa a coordenação motora apendicular e da musculatura axial, a qualidade dos movimentos, a integração sensorial e perceptivo motora, ao passo que a Escala Comportamental observa o comportamento da criança durante a aplicação dos testes, o que facilita a interpretação das Escalas Motora e Mental.

As Escalas Mental e Motora são compostas por diferentes números de provas em cada mês, sendo algumas provas aplicadas em situação de teste, com manobras e instrumentos específicos, além de tempo determinado, podendo ser repetidas até três vezes. As provas de observação acidental são realizadas espontaneamente pela criança no transcorrer da avaliação.

A classificação das BSID II (1993) baseia-se no "Index Score" (IS) das Escalas Mental, Motora e Comportamental, previamente estabelecido, de acordo com a performance neuropsicomotora obtida pela criança em estudo.

Em cada escala os itens são pontuados com base na presença ou ausência de respostas. Considera-se o número de provas executadas para a idade cronológica; soma-se o número de provas equivalentes às idades anteriores e obtem-se o "Raw Score" (RS), que é convertido para pontos padronizados "Index Score", de tal forma que se utiliza a seguinte classificação: "Performance Acelerada" (PA), "Dentro dos Limites Normais" (DLN), "Performance Levemente Atrasada" (PLA) ou "Performance Significativamente Atrasada" (PSA).

O IS das Escalas Mental, Motora e Comportamental das BSID II (BAYLEY, 1993), segue as seguintes pontuações distintas: $IS \geq 115 = PA$; IS entre 85 e 114 = DLN; IS entre 70 e 84 = PLA; $IS \leq 69 = PSA$.

Aplicam-se roteiros de avaliação do desenvolvimento infantil, de acordo com a idade cronológica da criança. No primeiro ano de vida, as avaliações são mensais, considerando-se a data de aniversário, com intervalo de mais ou menos uma semana. Posteriormente avalia-se a criança trimestralmente, até o quadragésimo segundo mês de vida.

Para o presente estudo utilizou-se inicialmente a classificação numérica (“Index Score”) para a correlação entre os valores de FSC e as Escalas Mental e Motora, posteriormente utilizou-se a classificação normal ($IS \geq 85$) ou alterado ($IS < 85$), para a análise de regressão logística do Index Score das Escalas Mental e Motora.

Os roteiros de avaliação das BSID II (BAYLEY, 1993) foram preenchidos aos 6 meses de vida (ANEXO 3). A avaliação neuropsicomotora foi realizada no LEDI I, no CEPRE da FCM/UNICAMP, em salas especiais, com isolamento acústico, a fim de se evitar a interferência de ruídos que pudessem dificultar a avaliação ou mesmo dispersar o lactente, alterando a performance. Assim, pôde-se observar se a criança em estudo, com determinada idade cronológica era capaz de realizar provas de aptidões mentais e motoras próprias à sua idade.

A equipe foi composta por neurologista infantil, pediatra, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, fonoaudióloga, psicóloga e assistente social, sob a supervisão da Profa. Dra Vanda M. G. Gonçalves. Essa equipe não conhecia os dados de anamnese, nem o grupo a que pertencia cada criança, com o objetivo de assegurar-se o duplo cego do acompanhamento longitudinal.

O pesquisador principal não aplicou as BSID II (BAYLEY, 1993), por conhecer os sujeitos e os seus referidos grupos.

4.6. COLETA E PROCESSAMENTO DOS DADOS

Após Assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO 1), concordando em participar voluntariamente da pesquisa, realizou-se estudo dopplerfluxométrico e coleta sangüínea para avaliação do hematócrito e viscosidade sangüínea pelo pesquisador principal.

Os responsáveis legais pelos RN receberam o Cartão de Retorno, com a data agendada para a avaliação neuropsicomotora com seis meses de vida. A aplicação das BSID II (BAYLEY, 1993) foi realizada no LEDI I, no CEPRE da FCM/UNICAMP, onde após serem recepcionados pelo serviço social, foram encaminhados para os demais membros da equipe.

Para a coleta de dados utilizaram-se duas planilhas pré-codificadas desenvolvidas para o estudo, uma referente à avaliação fluxométrica no período neonatal e a outra relacionada as Escalas Mental e Motora das BSID II. Para cada um dos RN foi preenchida uma destas planilhas, com as informações de identificação dos sujeitos e os dados referentes às variáveis dependentes e independentes.

Os dados foram revisados manualmente pelo pesquisador em relação à legibilidade e qualidade da informação. A seguir, foram inseridos duas vezes em um banco de dados, em microcomputador, utilizando-se o programa Epi-Info 6. Em seguida realizou-se teste de consistência para avaliar possíveis erros de digitação e, em casos de inconsistências, foram corrigidos.

4.7. ACOMPANHAMENTO DOS SUJEITOS

Dos 60 RN avaliados no período neonatal, 28 foram acompanhados durante o sexto mês de vida para aplicação das BSID-II (BAYLEY, 1993), sendo 16 AIG e 12 FIG. Obteve-se um percentual de desistência voluntária de 53%.

Os responsáveis legais pelos RN receberam vale-transportes para retornarem às consultas agendadas. Para prevenir faltas, solicitou-se a mãe ou responsável legal que entrasse em contato com as pesquisadoras por carta ou no telefone impresso no cartão de retorno. No caso de falta, a família foi cotactada por telefone ou telegrama pré-fixado, recebendo uma nova data para a reavaliação. Havendo duas faltas consecutivas nos períodos pré-determinados, o sujeito foi excluído da pesquisa.

4.8. ANÁLISE DOS DADOS

Inicialmente foram montadas tabelas descritivas, com as variáveis sendo analisadas por frequências, medianas, mínimos e máximos.

Os valores de FSC entre RN PIG e AIG foram analisados pelo teste de Mann-Whitney para amostras independentes.

Para avaliar a influência das variáveis independentes (estado nutricional AIG/PIG; sexo; peso ao nascer; presença/ausência de policitemia neonatal; IP; IG; presença/ausência de sofrimento fetal; PAM, tipo de parto, viscosidade sangüínea e tabagismo durante a gestação) nos valores de velocidade de fluxo cerebral, utilizou-se como variável dependente apenas a VMF em ACA e ACM por representar a integração da curva da área abaixo de um ciclo cardíaco.

Para cada variável resposta de interesse, foi feita uma análise de regressão univariada e depois analisadas conjuntamente através de análise múltipla.

Para avaliar a força de associação entre os valores de FSC no período neonatal e os valores das BSID II (BAYLEY, 1993), utilizou-se inicialmente o coeficiente de correlação proposto por Spearman. Posteriormente, utilizou-se a classificação normal ($IS \geq 85$) ou alterado ($IS < 85$), para a análise de regressão logística do "Index Score" das Escalas Mental e Motora. Para avaliar a influência do estado nutricional no neurodesenvolvimento infantil, utilizou-se o teste não-paramétrico de Mann-Whitney.

Nas tabelas foram descritas apenas as variáveis com associação significativa (LEVIN, 1987), sendo considerados em 5% ($p < 0,05$) o limite de significação estatística.

Para desenvolvimento destes procedimentos estatísticos, utilizou-se o pacote "Statistical Package For Social Sciences" para "Personal Computer" (SPSS/PC).

4.9. ASPECTOS ÉTICOS

Como toda pesquisa realizada em seres humanos, este estudo esteve em conformidade com as seguintes normas:

- Manteve o anonimato dos sujeitos incluídos, sendo identificados apenas por números.

- Os sujeitos participaram voluntariamente, sendo excluídos da pesquisa quando desejaram, sem prejudicar o atendimento que estavam recebendo.
- Foi realizado porque o conhecimento que se queria obter não podia ser obtido por outros meios.
- O procedimento técnico utilizado foi o mesmo aplicado rotineiramente pela equipe de pesquisa, com índices de complicações muito baixos. As probabilidades dos benefícios esperados, como por exemplo, o diagnóstico e intervenção precoces de alterações no desenvolvimento neuropsicomotor, superaram os riscos previsíveis que em síntese, seriam um pequeno desconforto no momento da coleta sangüínea. O estudo dopplerfluxométrico não causou nenhum desconforto no momento do procedimento, por ser realizado de forma não invasiva.
- Contou com o consentimento, por escrito, do responsável legal (mãe ou pai), após ter sido convenientemente informado, conforme ANEXO 1.
- Foi realizado por profissionais de saúde com experiência mínima de dois anos na área específica, com conhecimento suficiente para garantir o bem-estar do indivíduo pesquisado.
- A semiologia utilizada na avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor não trouxe qualquer risco ao lactente, a não ser as dificuldades que têm o neurologista e outros profissionais de saúde, de isoladamente diagnosticar as anormalidades no primeiro ano de vida.
- Foram cumpridas rigorosamente as disposições e os princípios da Declaração de Helsinque, emendada na África do Sul (1996).
- Foram obedecidos os princípios da Resolução 196 do Conselho Nacional de Saúde (Inf. Epidem. do SUS - Brasil, Ano V, N° 2, 1996).



RESULTADOS

A amostra analisada no período neonatal constituiu-se de 60 RNT, sendo 36 crianças classificadas como AIG e 24 como FIG; todos os AIG encontraram-se acima do percentil 25 de acordo com as curvas de peso ao nascer de BATAGLIA & LUBCHENCO (1967). Optou-se por esta classificação para manter este grupo mais homogêneo em relação aos RN FIG.

As características gerais da população estudada (sexo, cor, peso ao nascer, APGAR 1º e 5º minutos, idade gestacional, Índice Ponderal e presença de policitemia neonatal) estão listadas na TABELA 1. Pôde-se observar que as características clínicas dos RN foram relativamente semelhantes, exceto pelo peso de nascimento que foi significativamente menor entre as crianças do grupo 2.

A mediana do peso dos RN classificados como AIG foi 3227g e a mediana dos FIG 2375g ($p < 0,001$). O peso mínimo observado na amostra foi 2125g, a mediana 3042g e o máximo 3710g.

O Índice de APGAR foi ≥ 7 em 95% e em 100% dos RN no 1º e 5º minutos, respectivamente.

A IG variou pouco já que todos os RN eram de termo, sendo 69% da amostra compreendida por RN com IG entre 39 e 40 semanas de gestação.

A análise da proporção corporal pelo método de Rohrer (IPR) mostrou que 75% dos FIG eram simétricos, ou seja, apresentaram padrão proporcionado de crescimento intra-útero ($p < 0,01$).

A policitemia esteve presente em 17% dos FIG ($p = 0,02$).

TABELA 1: Perfil da população estudada

Dados do RN	n (%)	estado nutricional				p valor ^(a)
		AIG		PIG		
		n	(%)	n	(%)	
Sexo						0,42
Masculino	22 (37)	15	(42)	7	(29)	
Feminino	38 (63)	21	(58)	17	(71)	
Cor						0,59
Branca	24 (40)	13	(36)	11	(46)	
Não branca	36 (60)	23	(64)	13	(54)	
Peso (gramas)						<0,01
< 2.500	19 (32)	0	(0)	19	(79)	
≥ 2.500	41 (68)	36	(100)	5	(21)	
APGAR 1º minuto						1,00
< 7	3 (5)	2	(6)	1	(4)	
≥ 7	57 (95)	34	(94)	23	(96)	
APGAR 5º minuto						1,00
< 7	0 (0)	0	(0)	0	(0)	
≥ 7	60 (100)	36	(100)	24	(100)	
IG (semanas)						0,67
37	3 (5)	1	(3)	2	(8)	
38	11 (18)	8	(22)	3	(13)	
39	19 (32)	12	(33)	7	(29)	
40	22 (37)	13	(36)	9	(37)	
41	5 (8)	2	(6)	3	(13)	
Índice Ponderal						<0,01
Simétrico	54 (90)	36	(100)	18	(75)	
Assimétrico	6 (10)	0	(0)	6	(25)	
Policitemia						0,02
Sim	4 (7)	0	(0)	4	(17)	
Não	55 (93)	35	(100)	20	(83)	

(a) Teste exato de Fisher;

(b) n = número de sujeitos;

(c) AIG = adequado para a idade gestacional; PIG = pequeno para a idade gestacional;

(d) 1 recém-nascido sem valor de hematócrito.

As variáveis maternas estudadas (idade, grau de paridade, presença de patologias crônicas e/ou gestacionais, tabagismo durante a gestação, presença de sofrimento fetal, características do líquido amniótico, realização de Doppler intra-útero e tipo de parto) estão dispostas na TABELA 2.

Pôde-se observar que a maioria das variáveis maternas não exibiu diferença estatisticamente significativa, com exceção da idade materna e tabagismo durante a gestação, que apresentaram significância estatística. Observou-se que 85% dos RN eram filhos de mães com idade entre 18 e 35 anos, no entanto, 21% dos PIG eram filhos de mães adolescentes e 12% de mães com idade ≥ 35 anos ($p < 0,01$). Quanto ao grau de paridade, 50% dos PIG eram filhos de múltiparas.

Patologias crônicas como asma brônquica (3 casos), anemia (1 caso), desnutrição energético-protéica (1 caso), e pan-hipopituitarismo (1 caso) estiveram presentes em 10% das gestantes. Patologias gestacionais como doença hipertensiva específica da gravidez (4 casos), hipertensão e pré-eclâmpsia (4 casos), diabetes gestacional (1 caso), infecção do trato urinário (8 casos), plaquetopenia (1 caso), trabalho de parto prematuro (2 casos), pneumonia comunitária (2 casos), vulvovaginite inespecífica (3 casos), oligoâmnio (1 caso), condiloma vulvar (1 caso), incompetência istmo-cervical (1 caso) e meningite bacteriana aguda (1 caso) foram observadas em 48% das gestantes, com maior ocorrência em gestantes cujos RN foram PIG (54%).

Em relação ao tabagismo, 25% das gestantes fumaram durante a gestação, sendo que 33,3% fumaram 10 ou mais cigarros/dia; 42% dos PIG eram filhos de mães fumantes ($p = 0,03$).

O sofrimento fetal esteve presente em 13% dos RN, com ocorrência semelhante nos 2 grupos. Em relação as características do líquido amniótico, 75% dos RN apresentaram líquido amniótico claro, 20% meconial fluido e 5% meconial espesso. O exame de Doppler intra-uterino foi realizado em 83% das gestantes. Observou-se alteração em 16% dos casos, sendo 7 casos de DIP II e 1 caso de bradicardia fetal. O parto normal predominou na amostra estudada (68%) e nos pacientes do grupo 2 (75%).

TABELA 2: Perfil das gestantes

Dados maternos	n (%)	estado nutricional				p valor ^(a)
		A I G		P I G		
		n	(%)	n	(%)	
Idade(anos)						<0,01
≤ 17	6 (10)	1	(3)	5	(21)	
18 – 35	51 (85)	35	(97)	16	(67)	
≥ 35	3 (5)	0	(0)	3	(12)	
Paridade						0,65
Nulípara	4 (7)	2	(6)	2	(8)	
1	20 (33)	13	(36)	7	(29)	
2	11 (18)	8	(22)	3	(13)	
3 ou mais	25 (42)	13	(36)	12	(50)	
Patologias crônicas						0,68
Ausentes	54 (90)	33	(92)	21	(88)	
Presentes	6 (10)	3	(8)	3	(12)	
Patologias gestacionais						0,60
Ausentes	31 (52)	20	(56)	11	(46)	
Presentes	29 (48)	16	(44)	13	(54)	
Tabagismo						0,03
Não	45 (75)	31	(86)	14	(58)	
Sim	15 (25)	5	(14)	10	(42)	
Sofrimento fetal						1,00
Ausente	52 (87)	31	(86)	21	(88)	
Presente	8 (13)	5	(14)	3	(12)	
Líquido amniótico						1,00
Claro	45 (75)	27	(75)	18	(75)	
Mecônio espesso	3 (5)	2	(6)	1	(4)	
Mecônio fluido	12 (20)	7	(19)	5	(21)	
Doppler intra-uterino ^(d)						0,46
Normal	42 (84)	27	(87)	15	(79)	
Alterado	8 (16)	4	(13)	4	(21)	
Tipo de parto						0,41
Normal	41 (68)	23	(64)	18	(75)	
Cesariana	19 (32)	13	(36)	6	(25)	

(a) teste exato de Fisher; (b) n = número de sujeitos;

(c) AIG = adequado para a idade gestacional; PIG = pequeno para a idade gestacional;

(d) Doppler intra-uterino não realizado em 10 casos, sendo 5 PIG e 5 AIG.

A análise dos valores de FSC em relação ao estado nutricional revelou que os valores medianos de velocidade de FSC (VFPS, VFFD e VMF), mensurados em ACA foram menores nos RN PIG. Entretanto, houve significância estatística apenas com relação às velocidades sistólica ($p=0,02$) e média ($p=0,05$).

Resultados semelhantes foram observados nos valores médios de velocidade de FSC em ACM, com valores de fluxo menores no grupo 2. As diferenças não foram, no entanto, estatisticamente significativas (TABELA 3).

TABELA 3: Valores de fluxo sanguíneo cerebral, segundo o estado nutricional do RN

Variáveis	Estado Nutricional	<i>n</i>	mediana	(mínimo	máximo)	<i>p</i> valor ^(a)
<i>VFPS ACA(cm/s)</i>	AIG	36	31,73	(23,58	46,61)	0,02
	PIG	24	27,52	(17,97	48,85)	
<i>VFFD ACA(cm/s)</i>	AIG	36	10,11	(4,49	14,04)	0,16
	PIG	24	9,55	(5,62	15,16)	
<i>VMF ACA(cm/s)</i>	AIG	36	19,43	(14,17	27,88)	0,05
	PIG	24	17,05	(11,87	30,39)	
<i>IR ACA</i>	AIG	36	0,663	(0,533	0,759)	0,47
	PIG	24	0,644	(0,545	0,750)	
<i>IP ACA</i>	AIG	36	1,096	(0,880	1,481)	0,62
	PIG	24	1,094	(0,850	1,357)	
<i>VFPS ACM (cm/s)</i>	AIG	36	49,98	(35,38	99,95)	0,39
	PIG	24	49,13	(23,02	86,47)	
<i>VFFD ACM (cm/s)</i>	AIG	36	13,48	(8,42	47,17)	0,58
	PIG	24	12,64	(6,18	23,58)	
<i>VMF ACM (cm/s)</i>	AIG	36	29,59	(20,08	71,78)	0,28
	PIG	24	25,93	(12,29	50,92)	
<i>IR ACM</i>	AIG	36	0,705	(0,523	0,825)	0,61
	PIG	24	0,705	(0,592	0,798)	
<i>IP ACM</i>	AIG	36	1,295	(0,735	1,734)	0,85
	PIG	24	1,235	(0,963	1,774)	

(a) teste não-paramétrico de Mann-Whitney;

(b) *n* = número de sujeitos;

(c) AIG = adequado para a idade gestacional; PIG = pequeno para a idade gestacional;

(d) ACA = artéria cerebral anterior; ACM = artéria cerebral média; VFPS = velocidade de fluxo no pico sistólico; VFFD = velocidade de fluxo no final da diástole; VMF = velocidade média de fluxo; IP = índice de pulsatilidade; IR = índice de resistência de Pourcelot

Em relação às variáveis perinatais associadas aos valores de FSC, realizou-se análise univariada para avaliar a influências das variáveis independentes (estado nutricional; sexo; peso ao nascer; presença/ausência de policitemia neonatal; IP; IG; presença/ausência de sofrimento fetal; tipo de parto; viscosidade sangüínea e presença de tabagismo na gestação) nos valores de velocidade média de fluxo em ACA e ACM. Para cada variável resposta de interesse, fez-se uma análise de regressão linear univariada (ANEXOS 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12). Nesta análise não se encontrou significância estatística em nenhum dos parâmetros avaliados, exceto quanto à adequação peso/idade gestacional e a presença de policitemia no período neonatal.

Constatou-se que os RN policitêmicos apresentaram valores significativamente menores de VFPS, VMF e IR em ACA (ANEXO 6).

A análise de regressão múltipla ($R^2 = 0,24$) revelou que a adequação peso/idade ($p=0,04$), presença de policitemia neonatal ($p=0,04$) e valores de pressão arterial média ($p=0,01$) foram estatisticamente associados ao fluxo médio em ACA (TABELA 4). A presença de sofrimento fetal ($p=0,04$), valores de pressão arterial média ($p=0,02$) e o hábito de fumar durante a gestação ($p=0,04$) estiveram associados ao fluxo médio em ACM ($R^2 = 0,16$) (TABELA 5).

TABELA 4: Análise das variáveis perinatais em relação à velocidade média de fluxo em artéria cerebral anterior

Variável independente	classes	parâmetro estimado	Erro padrão	t valor	P valor
Intercepto	-	2,56671	0,12428	20,65	<,01
Estado nutricional	AIG/PIG	0,11438	0,05479	2,09	0,04
Policitemia	sim/não	-0,23566	0,10412	-2,26	0,03
Pressão arterial média	contínua	0,00555	0,00211	2,62	0,01

(a) $R^2 = 0,24$

(b) Modelos de regressão; variável dependente: velocidade média de fluxo (VMF) em artéria cerebral anterior (ACA) em logaritmo;

(c) seleção *stepwise* de variáveis; a transformação logarítmica foi necessária para obedecer ao pressuposto de normalidade dos resíduos do modelo.

TABELA 5: Análise das variáveis perinatais em relação à velocidade média de fluxo em artéria cerebral média

Variável independente	classes	parâmetro estimado	Erro padrão	t valor	p valor
<i>Intercepto</i>	-	3,01966	0,14315	21,09	<,01
<i>Sofrimento fetal</i>	sim/não	0,19370	0,09662	2,00	0,04
<i>Pressão arterial média</i>	contínua	0,00637	0,00278	2,29	0,02
<i>Tabagismo</i>	sim/não	- 0,15855	0,07751	- 2,05	0,04

(a) $R^2 = 0,16$

(b) Modelos de regressão; variável dependente: velocidade média de fluxo (VMF) em artéria cerebral média (ACM) em logaritmo;

(c) seleção *stepwise* de variáveis; a transformação logarítmica foi necessária para obedecer ao pressuposto de normalidade dos resíduos do modelo.

Em relação ao grupo estudado no sexto mês de vida: 28 RN, sendo 16 RN classificados como AIG e 12 como PIG, foi possível constatar, pela análise univariada, que as características clínicas neonatais deste grupo foram semelhantes ao grupo inicial composto por 60 RN, de modo que foram estatisticamente significativas as variáveis: peso ao nascer ($P < 0,01$), Índice Ponderal ($P = 0,02$) e presença de policitemia neonatal ($P = 0,03$) (ANEXO 13). Entretanto, ao se analisar as variáveis maternas, não se observou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos AIG e PIG (ANEXO 14).

A análise de regressão linear univariada dos valores de FSC em relação ao estado nutricional revelou, da mesma forma que no grupo composto por 60 RN, valores medianos de velocidade de FSC em ACA (VFPS, VFFD e VMF), menores no grupo 2, com significância estatística nos valores de VFPS ($p = 0,02$) e VMF ($p = 0,02$) em ACA (ANEXO 15)

Ao se realizar a análise de regressão múltipla neste grupo de 28 RN, observou-se que a adequação peso/idade ($p < 0,01$) e valores de pressão arterial média ($p = 0,04$) foram estatisticamente associados ao fluxo médio em ACA, justificando o modelo em 36% ($R^2 =$

0,36) (ANEXO 16). Por outro lado, a presença de sofrimento fetal ($p=0,03$), valores de pressão arterial média ($p=0,01$) e o hábito de fumar durante a gestação ($p=0,04$) estiveram associados ao fluxo médio em ACM, justificando o modelo em 38% ($R^2 = 0,38$) (ANEXO 17).

Em relação à performance do neurodesenvolvimento, realizou-se avaliação a partir das Escalas Mental e Motora das Escalas Bayley de Desenvolvimento Infantil (BSID-II) (BAYLEY, 1993), no sexto mês de vida nesta mesma população composta por 28 lactentes, sendo 16 classificados como AIG e 12 como PIG ao nascimento.

Ao se correlacionar a variável estado nutricional e performance neuropsicomotora no sexto mês de vida, constatou-se que os lactentes classificados como PIG ao nascimento apresentaram IS menores em relação àqueles classificados como AIG, em relação as Escalas Mental e Motora. Apesar das diferenças não terem atingido o nível de significância de 0,05 estabelecido no presente estudo, observou-se um p valor de 0,07 em relação à performance motora ao se considerar os dois grupos AIG e PIG (TABELA 6).

Foi possível constatar, ao se correlacionar o Índice Ponderal e os IS referentes as Escalas Mental e Motora, que os lactentes nascidos PIG e classificados como assimétricos quanto à proporcionalidade corporal, apresentaram IS inferiores na Escala Motora, sem atingir, no entanto, significância estatística (ANEXO 18).

Em relação ao peso ao nascer, os lactentes com peso de nascimento ≥ 2.500 gramas obtiveram melhor performance nas Escalas Mental e Motora ao serem comparados àqueles que apresentaram baixo peso ao nascimento (<2.500). Entretanto, estas diferenças não foram estatisticamente significativas (ANEXO 19).

Ao se correlacionar os valores de fluxo e os “Index Score” referentes às Escalas Mental e Motora, constatou-se que a VFPS em ACA esteve significativamente associada à performance mental ($p=0,03$). Em relação à Escala Motora observou-se significância estatística nos valores de VFPS ($p=0,02$) e VMF ($p=0,04$) em ACA. Não se observou entretanto, correlação estatística em relação à ACM (TABELA 7).

TABELA 6: Correlação entre o estado nutricional e os “Index Score” referentes às Escalas Mental e Motora das Escalas Bayley de Desenvolvimento Infantil (n = 28)

<i>Índex Score</i>	estado nutricional	<i>n</i>	mediana	(mínimo	máximo)	<i>P</i> valor ^(a)
<i>MEINDEX</i> ^(b)	AIG	16	93,0	(80	102)	0,13
	PIG	12	87,0	(74	100)	
<i>MOINDEX</i> ^(c)	AIG	16	92,5	(79	114)	0,07
	PIG	12	85,0	(61	104)	

(a) *n* = número de sujeitos;

(b) teste não-paramétrico de Mann-Whitney;

(c) AIG = adequado para a idade gestacional; PIG = pequeno para a idade gestacional;

(d) MEINDEX = Índex Score da Escala Mental;

(e) MOINDEX = Índex Score da Escala Motora;

TABELA 7: Correlações entre os valores de fluxo e os “Index Score” referentes às Escalas Mental e Motora das Escalas Bayley de Desenvolvimento Infantil (n = 28)

Variáveis pós-natais	Escala Mental		Escala Motora	
	coeficiente de correlação ^(a)	<i>p</i> valor	coeficiente de correlação ^(a)	<i>p</i> valor
<i>VFPS ACA (cm/s)</i>	0,40	0,03	0,43	0,02
<i>VFFD ACA (cm/s)</i>	0,17	0,39	0,26	0,18
<i>VMF ACA (cm/s)</i>	0,34	0,08	0,38	0,04
<i>IR ACA</i>	0,08	0,67	0,23	0,24
<i>IP ACA</i>	0,19	0,32	0,09	0,66
<i>VFPS ACM (cm/s)</i>	0,21	0,28	0,06	0,75
<i>VFFD ACM (cm/s)</i>	0,08	0,69	-0,08	0,67
<i>VMF ACM (cm/s)</i>	0,08	0,68	-0,10	0,60
<i>IR ACM</i>	-0,01	0,98	0,14	0,49
<i>IP ACM</i>	0,13	0,50	0,27	0,17

(a) Coeficientes de correlação de Spearman entre os valores de fluxo cerebral e os “Index Score” referentes às Escalas Mental e Motora (n = 28);

(b) PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; PAM = pressão arterial média; ACA = artéria cerebral anterior; ACM = artéria cerebral média; VFPS = velocidade de fluxo no pico sistólico; VFFD = velocidade de fluxo no final da diástole; VMF = velocidade média de fluxo; IP =Índice de Pulsatilidade; IR =Índice de Resistência de Pourcelot

Em razão dos resultados anteriores, adicionalmente foi realizado uma nova análise através de regressão logística para avaliar a inter-relação entre a adequação peso/idade (PIG/AIG) e os valores de velocidade de fluxo sistólico (VFPS) e médio (VMF) em ACA com o “Index Score” referente às Escalas Motoras e Mental, categorizadas como normal ($IS \geq 85$) ou alterado ($IS < 85$).

Nesta análise não foi observado nenhuma associação nas duas escalas avaliadas entre a condição de desenvolvimento normal ou alterado no 6º mês de vida em relação a adequação peso/idade gestacional e aos valores de fluxo sanguíneo em artéria cerebral anterior, ou seja, a performance neurológica dos 28 lactentes avaliados, variou independentemente das suas condições nutricionais ou dos seus valores de fluxo cerebral no período neonatal. (TABELAS 8, 9, 10, 11).

TABELA 8: Análise de regressão logística do “Index Score” da Escala Mental das Escalas Bayley de Desenvolvimento Infantil, categorizado como normal ($IS \geq 85$) ou alterado ($IS < 85$), em relação à velocidade de fluxo no pico sistólico em artéria cerebral anterior

Variável independente	classes	parâmetro estimado	erro padrão	qui-quadrado de Wald	p valor
Intercepto	-	0,3396	2,1472	0,0250	0,8743
Estado nutricional	AIG/PIG	-1,4332	1,0903	1,7280	0,1887
VFPS ACA (cm/s)	contínua	-0,0262	0,0803	0,1064	0,7443

(a) Modelo de regressão logística;

(b) AIG = adequado para a idade gestacional; PIG = pequeno para a idade gestacional;

(c) VFPS ACA = velocidade de fluxo no pico sistólico em artéria cerebral anterior.

TABELA 9: Análise de regressão logística do “Index Score” da Escala Motora das Escalas Bayley de Desenvolvimento Infantil, categorizado como normal ($IS \geq 85$) ou alterado ($IS < 85$), em relação à velocidade de fluxo no pico sistólico em artéria cerebral anterior

Variável independente	classes	parâmetro estimado	erro padrão	qui-quadrado de Wald	<i>p</i> valor
<i>Intercepto</i>	-	1,2580	2,5200	0,2492	0,6176
Estado nutricional	AIG/PIG	-0,2203	1,2116	0,0331	0,8557
VFPS ACA (cm/s)	contínua	-0,0941	0,1000	0,8853	0,3468

(a) Modelo de regressão logística;

(b) AIG = adequado para a idade gestacional; PIG = pequeno para a idade gestacional;

(c) VFPS ACA = velocidade de fluxo no pico sistólico em artéria cerebral anterior.

TABELA 10: Análise de regressão logística do “Index Score” da Escala Mental das Escalas Bayley de Desenvolvimento Infantil, categorizado como normal ($IS \geq 85$) ou alterado ($IS < 85$), em relação à velocidade média de fluxo em artéria cerebral anterior (n =28)

Variável independente	classes	parâmetro estimado	erro padrão	qui-quadrado de Wald	<i>p</i> valor
<i>Intercepto</i>	-	0,1659	2,0587	0,0065	0,9358
Estado nutricional	AIG/PIG	-1,4894	1,0609	1,9710	0,1603
VMF ACA (cm/s)	contínua	-0,0317	0,1249	0,0645	0,7996

(a) Modelo de regressão logística;

(b) AIG = adequado para a idade gestacional; PIG = pequeno para a idade gestacional;

(c) VMF ACA = velocidade média de fluxo em artéria cerebral anterior.

TABELA 11: Análise de regressão logística do “Index Score” da Escala Motora das Escalas Bayley de Desenvolvimento Infantil, categorizado como normal ($IS \geq 85$) ou alterado ($IS < 85$), em relação à velocidade média de fluxo em artéria cerebral anterior (n = 28)

Variável independente	classes	parâmetro estimado	erro padrão	qui-quadrado de Wald	p valor
<i>Intercepto</i>	-	0,4085	2,3494	0,0302	0,8620
Estado nutricional	AIG/PIG	-0,4816	1,1517	0,1749	0,6758
VMF ACA (cm/s)	contínua	-0,0970	0,1482	0,4285	0,5127

(a) Modelo de regressão logística;

(b) AIG = adequado para a idade gestacional; PIG = pequeno para a idade gestacional;

(c) VMF ACA = velocidade média de fluxo em artéria cerebral anterior.



DISCUSSÃO

Com a implementação do uso de imagem de ultra-som em tempo real combinado com o sistema Doppler pulsado, pode-se dispor de um exame não invasivo, de utilização à beira do leito, com relativo baixo custo, seguro e de rápida execução que permite a quantificação de velocidade de FSC em RN, com extrapolação das medidas de volume de fluxo (FITZGERALD & DRUMM, 1977; BADA *et al.*, 1979).

Entretanto, mesmo sendo progressivamente empregado para evidenciar padrões ou alterações de FSC em diversas condições clínicas, como por exemplo: flutuação circulatória no prematuro associada a hemorragia peri-intraventricular, acidente vascular cerebral, asfixia severa e policitemia/hiperviscosidade (BADA *et al.*, 1979; ROSENKRANTZ & OH, 1982), este exame permanece ainda com pouca utilização como método de avaliação da hemodinâmica cerebral no período neonatal de crianças que sofreram desvios do crescimento fetal, diferentemente daquilo que ocorre durante a gestação, onde já é largamente empregado na demonstração das modificações circulatórias decorrentes do RCIU (COHN *et al.*, 1974; WLADIMIROFF *et al.*, 1986).

Sua utilização em recém-nascido, entretanto, depende da interpretação de como é o comportamento da circulação cerebral nos primeiros dias de vida. Nesse sentido sabe-se que o FSC imediatamente após o parto reflete, em grande parte, as adaptações circulatórias que se seguem ao período neonatal, como a transição da circulação fetal para a neonatal, o fechamento do ducto venoso e arterial e o início da respiração com a abertura do leito vascular pulmonar, e conseqüentes modificações na tensão de O₂ e CO₂ (VOLPE, 1995). Este fluxo se modifica de forma significativa nas primeiras 24 horas de vida, de modo que após o nascimento, observa-se uma queda importante nos seus valores em relação à vida intra-uterina, após o que há uma tendência a elevar-se até a 24^a hora de vida, acompanhada geralmente, de uma queda na resistência vascular periférica (RVP) (DEEG & RUPPRECHT, 1989; NETTO & BRENELLI-VITALI, 2001). Razão pela qual optou-se pela avaliação de fluxo na amostra entre 24 e 48h de vida, quando está presente uma relativa estabilidade na hemodinâmica cerebral.

O RN apresenta uma capacidade limitada de auto-regulação do FSC, o que favorece a ocorrência de patologias vasculares cerebrais. Esta fragilidade faz com que, em situações como a hipóxia, em que ocorrem mudanças dramáticas na pressão arterial

sistêmica, possam ocorrer também graves alterações na hemodinâmica cerebral, com manifestações de hipo ou hiperperfusão, podendo resultar em atrofia cerebral, encefalopatia hipóxico-isquêmica ou hemorragia intracraniana (KOONS, WURTZEL, METCALF, 1993).

Do ponto do RCIU, a maior parte dos estudos sobre a influência da condição de nutrição ao nascimento, foi e continua sendo realizada em fetos e em RN prematuros. Centenas de artigos têm sido publicados relacionando o estudo da circulação útero-placentária ao módulo Doppler. As artérias carótida interna, cerebral anterior e cerebral média, e o Polígono de Willis foram estudados em fetos em uma variedade de condições clínicas.

Observou-se que durante a gestação normal, a resistência cérebro-vascular permanece mais elevada que a resistência placentária, estes valores caem quando a gravidez se aproxima do termo e a razão da resistência cerebral pela placentária permanece maior que “1”. Em gestações complicadas por RCIU severo, a resistência placentária aumenta enquanto a cérebro-vascular diminui e esta razão se torna menor que “1”. Isto poderia ser um dos fenômenos de proteção cerebral de redistribuição do fluxo sanguíneo (RAJU, 1991).

Isoladamente, tanto o Doppler realizado em ACM quanto em artéria umbilical apresentam correlação significativa com o diagnóstico de RCIU, com uma sensibilidade acima de 80%. Entretanto, o estudo em conjunto de ambos os compartimentos fetais apresenta uma melhor acuidade no diagnóstico do RCIU. O índice umbilico-cerebral (IP AU/ IP ACM) tem se constituído no melhor índice dopplerfluxométrico para o diagnóstico de RCIU; quando apresenta valor superior a 1,0, tem uma sensibilidade acima de 90,0% (TAVEIRA & CABRAL, 1998).

O índice de resistência cérebro-placentário poderia ser utilizado, portanto, como um preditor do comprometimento fetal, auxiliando, por exemplo, na monitoração da evolução da hidrocefalia fetal, no reconhecimento de malformações cérebro-vasculares, nas avaliações do dano cerebral e dos efeitos de drogas vasoativas usadas pela gestante, na hemodinâmica cérebro-vascular fetal (RAJU, 1991).

No período pós-parto, por outro lado, além de dados escassos em RNT, a literatura tem mostrado valores diversificados de fluxo cerebral em relação à condição de nutrição ao nascimento. Enquanto algumas publicações (SCHERJON *et al.*, 1994; KEMPLEY *et al.*, 1991) mostraram, nas primeiras horas de vida, uma diminuição nos valores dos IR e aumento do FSC entre PIG, mimetizando a continuidade do fenômeno de ‘preservação cerebral’ encontrado no período fetal (SCHERJON *et al.*, 1994; VAN BEL *et al.*, 1986), outras não encontraram diferenças significativas (MAESEL *et al.*, 1996; MARTINUSSEN *et al.*, 1997) ou, contrariamente, até valores mais elevados de resistência e mais baixos de fluxo (SCHERJON *et al.*, 1992).

O presente estudo ao analisar os valores de FSC em relação ao estado nutricional, permitiu a observação que os RN PIG da amostra apresentaram valores de FSC sistematicamente diminuídos tanto em ACA como em ACM, nas avaliações de velocidade sistólica, média e diastólica. Entretanto, as diferenças foram significativas apenas em relação às velocidades sistólica e média em ACA (TABELA 3).

A existência de trabalhos, com resultados tão diametralmente opostos, mostra que provavelmente as populações estudadas nos diversos artigos publicados sejam extremamente diversificadas, dificultando que se estabeleça uma explicação universal para relação fluxo-adequação peso/idade gestacional, além de boa parte, da literatura pesquisada, tratar exclusivamente de recém-nascidos prematuros.

Alguns dados, entretanto, são relevantes. Neste sentido, sabe-se que a perfusão cerebral e o ritmo metabólico cerebral estão intimamente acoplados (MARI & RUSSEL, 1992). O transporte deste conceito para o período pós-natal imediato poderia subsidiar uma hipótese para explicar a diferença de fluxo entre esses grupos de RN. Sob este ponto de vista, os requerimentos metabólicos destes grupos poderiam ser diferentes, caracterizando um fenômeno adaptativo de acoplamento requerimento metabólico-fluxo, pela menor massa encefálica no grupo de menor peso e, não um estado de diminuição anormal do FSC. No entanto, a falta de diferença de valores de fluxo na ACM nos recém-nascidos analisados dificulta esta compreensão; além disso, não se encontrou associação entre o padrão de CIU, principalmente em relação à simetria/assimetria, como se poderia esperar, embora os números de sujeitos avaliados no trabalho sejam pequenos para uma análise mais profunda a esse respeito.

É importante observar neste tocante que a grande parte das crianças avaliadas tinha padrão proporcionado de crescimento intra-útero, típico de países em desenvolvimento, podendo, portanto, diferenciar-se fortemente de populações estudadas em outros países, onde predominam padrões assimétricos de crescimento, com forte componente de alteração placentó-fetal, presença de sofrimento fetal e preservação do SNC, fenômenos pouco observados neste estudo.

Pode-se questionar inclusive a adequação da curva utilizada para caracterizar a classificação do status nutricional e em última análise até que ponto pode-se considerar a existência nesta população de um perfil de retardo de crescimento ou contrariamente apenas crianças pequenas pela própria constituição genético ou populacional.

Outros estudos que utilizaram medidas seriadas de velocidade de fluxo tanto em ACA como em ACM, mostraram respostas diferentes em relação à desnutrição intra-uterina e o vaso utilizado para mensuração do fluxo. Evidenciaram em RN PT PIG, vasodilatação e aumento do fluxo em ACM, com incapacidade de vasodilatar a ACA, em uma espécie de fenômeno de regionalização da perfusão que, em tese, também poderia justificar a predileção para fenômenos isquêmicos na região frontal nos recém nascidos com RCIU, suprida, em geral, por esta artéria (LEY & MARSAL, 1992).

De fato, também, encontrou-se diferenças sistemáticas no padrão do fluxo entre os dois vasos pesquisados, entretanto, em ambos os vasos, observou-se menor fluxo nos recém-nascidos PIG e não um aumento do fluxo seletivo em ACM.

Associado a estes fenômenos, algumas pesquisas recentes demonstraram que o aumento da PAS e da incidência de coronariopatias em adultos está relacionado ao baixo peso ao nascer. O mecanismo ainda permanece incerto, porém poderia estar associado a alterações na estrutura dos vasos, mais especificamente, pela perda de elasticidade das paredes vasculares, o que poderia determinar diferenças na resistência vascular e no FSC entre RN PIG e AIG, proporcionando comprometimento hemodinâmico desde o nascimento até a idade adulta (BARKER, 1997).

Por outro lado, embora resultados semelhantes de diminuição de fluxo entre crianças PIG estejam descritos em alguns estudos (NETTO & BRENELLI-VITALI, 2001; PERLMAN & VOLPE, 1982), o senso comum entre diversos autores consiste em

configurar para o PIG, mesmo após o nascimento, a continuidade de fenômeno de “preservação cerebral” encontrado no período fetal (SCHERJON *et al.*, 1994; VAN BEL *et al.*, 1986). Este pressuposto se baseia principalmente nos dados de diminuição relativa do IR cerebral em relação à circulação sistêmica nos fetos desnutridos (VAN BEL *et al.*, 1986).

Este estudo não conseguiu demonstrar nenhuma diferença significativa em relação ao IR e ao IP entre RN AIG e PIG em ACA e ACM (TABELA 3). Diferentemente, a maioria dos estudos realizados em fetos tem demonstrado grande sensibilidade e especificidade em prever o RCIU pelo aumento do IR, em artéria umbilical e o seu decréscimo em artérias cerebrais, caracterizando assim o chamado efeito de centralização da circulação (WLADIMIROFF, TONGUE, STEWART, 1986). O IR é utilizado freqüentemente, nos estudos, como indicador de FSC ou, indiretamente, para quantificar a resistência vascular (HILL & VOLPE, 1982).

Trabalhos mais recentes revelam que as alterações de resistência podem afetar igualmente velocidades sistólica e diastólica e não apenas a velocidade diastólica como se pensava anteriormente, de forma a ter pouco efeito sobre o valor do IR. Além disso, outros fatores além da RVP também podem exercer influência sobre o IR, como a presença de ducto arterioso, mudanças na freqüência e débito cardíacos (TAYLOR *et al.*, 1990).

A falta de poder do IR de Pourcelot em quantificar mudanças significativas da velocidade de FSC ou da RVP, pode justificar os resultados deste trabalho, onde as alterações de RVP ou débito cardíaco provavelmente tenham afetado de forma equivalente as velocidades sistólica e diastólica, produzindo valores maiores de VFPS e VFFD em RN AIG, porém sem diferença significativa no IR, em relação ao PIG (TAYLOR *et al.*, 1990).

É interessante notar que o modelo de controle de fluxo cerebral no período neonatal ainda é pouco definido. Sabe-se que o FSC modifica-se continuamente e as mudanças podem ser decorrentes de uma série muito grande de fatores, entre eles, o amadurecimento cronológico e hemodinâmico que geram uma grande variabilidade nos valores normais nas velocidades de fluxo. Portanto, essas velocidades podem variar com a IG, a idade pós-natal (IPN), o peso ao nascimento (PN), o estado clínico, o uso de drogas, o

hematócrito, a pCO₂, a função cardiopulmonar, a pressão arterial sistêmica e a presença de doenças intracranianas, dentre outros. Além dessas variáveis, ainda podem existir diferenças em relação à forma de distribuição do fluxo arterial, como por exemplo, um predomínio hemisférico (KOONS, WURTZEL, METCALF, 1993).

Nesse contexto, a maturidade cronológica, especialmente a partir da 40^a semana e conseqüentemente o amadurecimento vascular, assim como o maior peso de nascimento, aumentam as velocidades médias e reduzem os IR e IP quando comparados à idade cronológica e PN menores. As velocidades de fluxo são mais influenciadas pela IG do que pelo PN, graças à maturação dos vasos cerebrais, além de sofrerem grande influência da IPN (LEY & MARSAL, 1992; TAYLOR *et al.*, 1990). A IPN e a idade gestacional podem, portanto, influenciar significativamente a velocidade média, aumentando seus valores, e conseqüentemente, reduzindo os IR e IP conforme o grau de amadurecimento do RN. O PN apresenta influência inversamente proporcional sobre o IR (YOSHIDA, YASUHARA, KOBAYASHI, 1991).

Na avaliação dos dados do trabalho, não se observou diferença significativa de VMF em ACA e ACM com relação à IG provavelmente pela pequena variabilidade de idades gestacionais encontradas e por tratar-se de uma população de crianças unicamente a termo.

Também não foi encontrada diferença em relação ao sexo, entretanto, apenas um estudo relatou que o sexo é fator de influência no FSC, com menor velocidade de FSC no sexo feminino, provavelmente por alterações hormonais e diferenças no débito cardíaco e na viscosidade sangüínea (BAENZIGER *et al.*, 1994).

Nesse contexto, a policitemia neonatal, definida como uma alteração hematológica decorrente do aumento da contagem eritrocitária, está associada a uma série de manifestações clínicas e metabólicas importantes, que podem propiciar danos neurológicos permanentes em parte dos acometidos. Os fatores etiológicos mais importantes para o seu desencadeamento provêm, em grande parte, da insuficiência placentária e de quadros de hipoxemia intra-uterina e o conseqüente aumento de eritropoiese fetal. Acomete com maior freqüência RN com RCIU (BLACK & LUBCHENCO, 1982), da forma como observado no presente estudo.

Ao se observar a existência de uma associação entre valores médios de velocidade de FSC em ACA com a presença de policitemia, corroborou-se com resultados semelhantes observados por NETTO & BRENELLI-VITALI (2001) e vários outros autores (BLACK & LUBCHENCO, 1982; BADA *et al.*, 1992; ROSENKRANTZ & OH, 1982; MANDELBAUM *et al.*, 1994), que também descreveram diminuição significativa dos valores de fluxo cerebral em RN com hiperviscosidade sangüínea.

Esse padrão também foi igualmente determinado em análises da circulação intestinal, pulmonar e sistêmica, tanto em recém-nascidos, como em animais adultos (KOTAGAL *et al.*, 1977; ROSENKRANTZ & OH, 1982; SWETNAM, YABEK, ALVERSON, 1987; MAERTZDORF *et al.*, 1989).

Outros autores, todavia, não conseguiram determinar nenhuma associação entre fluxo sangüíneo e viscosidade ou hematócrito no período neonatal (BERGQVIST & ZETTERSTRÖM, 1974), enquanto os estudos de BADA *et al.* (1992) observaram diminuição significativa do fluxo, unicamente entre crianças policitêmicas sintomáticas, com uma subpopulação de assintomáticos mostrando a mesma velocidade de fluxo cerebral que crianças normais, a despeito de diferenças significativas de hematócrito e viscosidade entre os grupos.

MAETZDORF *et al.* (1993), após exsanguinotransusão parcial em recém-nascidos policitêmicos, não encontraram mudanças de velocidade de fluxo em grandes artérias de membros superiores e inferiores, embora tenham observado grande variação em vasos cerebrais. Alguns estudos, mensurando fluxo na pele e ossos (HOLSMAN, TABATA, EDELSTONE, 1986; SWETNAM, YABEK, ALVERSON, 1987), demonstraram que a atividade vasomotora, em sistemas vasculares de diferentes locais, pode responder às mudanças do hematócrito e da viscosidade de forma diferenciada e específica, propiciando que a alteração da perfusão tecidual, provocada por fenômenos reológicos, tenha efeitos quantitativos diferentes, dependendo do local de avaliação.

A razão das modificações do fluxo, na policitemia neonatal, é alvo de inúmeras controvérsias, tendo sido correlacionadas a uma série de fatores e, não raramente, a uma associação deles. Entretanto, ainda não há consenso se a redução é resultado do aumento do conteúdo arterial de oxigênio, provocado pela elevação do hematócrito (ROSENKRANTZ

et al., 1984; MANDELBAUM *et al.*, 1994) ou, como demonstrado experimentalmente através do uso de transfusões de sangue com metahemoglobina, produto do aumento da viscosidade do sangue (HUDAK *et al.*, 1985; MASSIK, 1987) ou do hematócrito (HUDAK *et al.*, 1986).

Em outra análise, constatou-se que a PAM esteve associada aos valores de VMF em relação a ACA e ACM, no entanto, observa-se freqüentemente na literatura que o fluxo cerebral em RNT não se associa à pressão arterial, ou seja, grande parte dos autores considera que o FSC dentro dos parâmetros de normalidade não é pressão-passiva (TYSZCZUK *et al.*, 1998; WEINDLING & KISSACK, 2001).

Neste tocante, SCHERJON *et al.*, 1994, também não encontraram uma associação entre pressão arterial sistêmica e velocidade de FSC arterial em RN PIG com evidência de centralização do fluxo, no entanto, alguns autores acreditam que as alterações circulatórias que ocorrem na presença deste fenômeno, poderiam ser diferentes para RN AIG e PIG, fazendo com que a circulação cerebral responda de forma distinta de acordo com a adequação peso/idade gestacional, para fatores com a pressão arterial (KEMPLEY *et al.*, 1991; SCHERJON *et al.*, 1994). Outros, contrariamente, afirmam que alterações na pressão arterial sistêmica e hemodinâmica cerebral parecem existir em RN PIG mesmo na ausência de insultos hipóxicos no período neonatal, o que explicaria a vulnerabilidade das crianças portadoras de RCIU para lesão cerebral (LEY & MARSAL, 1992).

Pode-se concluir, portanto, que não há um consenso na literatura sobre os efeitos da PAS na hemodinâmica cerebral neonatal, inclusive com alguns autores considerando que a relação entre a pressão arterial e o fluxo forma um modelo denominado de caótico, pois modifica-se continuamente em função de um grande número de co-variáveis (PANERAI *et al.*, 2000).

Por outro lado, também, não existe um consenso na literatura em relação aos efeitos imediatos do tabagismo nos valores de FSC e de vasos periféricos. Alguns trabalhos relatam aumento de fluxo cerebral cerca de 10 segundos após o início da inalação de fumo, com diminuição dos valores 10 a 20 segundos após o término, acompanhado por diminuição do fluxo em vasos periféricos. Este efeito torna-se mais acentuado quando o teor de nicotina é maior (MORIOKA *et al.*, 1997).

Resultados semelhantes foram observados nos valores de FSC em RN filhos de mães fumantes durante a gestação, com valores aumentados de velocidade de FSC em RN 24-42 horas após o nascimento, indicando um efeito prolongado da exposição pré-natal à nicotina (ABDUL-KHALIQ *et al.*, 1993). Outros, no entanto, observaram aumento no tônus de vasos cerebrais de médio e grande calibre e na resistência vascular placentária, com conseqüente diminuição dos valores de FSC e fluxo útero-placentário, especialmente em RN filhos de mães com relato de exposição contínua e prolongada ao tabaco (GERMAN & LOGIIKO, 1995; KALINKA *et al.*, 2000).

No presente estudo pôde-se observar que os RN filhos de mães fumantes durante a gestação apresentaram valores de FSC diminuídos em ambos os territórios vasculares, com valores aumentados de IP, independente da condição de nutrição ao nascimento, no entanto, houve diferença significativa apenas em relação à VMF em ACM (ANEXO 12).

De um modo geral, o modelo de fluxo cerebral obtido no estudo mostrou-se diferente para cada uma das artérias. Assim, ao se realizar a análise de regressão múltipla das variáveis perinatais com relação aos valores de VMF em ACA e ACM, constatou-se significância estatística com relação à condição de nutrição ao nascimento, presença de policitemia neonatal e valores de pressão arterial média em ACA (TABELA 4). Enquanto, a presença de sofrimento fetal, valores de pressão arterial média e o hábito de fumar durante a gestação estiveram significativamente associados aos valores de VMF em ACM (TABELA 5).

Estas diferenças mostram que o modelo de controle é bastante complexo, provavelmente esteja também na interdependência de outras variáveis não estudadas. Neste sentido, é interessante notar que ao se considerar a análise univariada, nenhuma das variáveis perinatais estudadas isoladamente mostrou correlação com o fluxo médio em artéria cerebral média. Entretanto quando foram colocadas em um modelo multivariado, a possível inter-relação entre a presença de sofrimento fetal, valores de PAM e o hábito de fumar durante a gestação passou a formar um novo modelo de controle do fluxo, elevando inclusive o valor de dopplerfluxometria (TABELA 5).

Como já foi descrito anteriormente, na vigência de RCIU severo durante a gestação, resultante da hipercapnia crônica ou hipóxia crônica, pode ocorrer o fenômeno de redistribuição da circulação fetal, conseqüente a uma adaptação circulatória do feto a fim de preservar a perfusão tecidual do SNC. Este fenômeno é conhecido pela denominação centralização da circulação (SCHERJON *et al.*, 1992). O efeito do fenômeno de centralização na subseqüente velocidade de FSC foi estudado em muitos fetos e RNPT, através do módulo Doppler, tendo-se observado em RNPT com evidências de centralização, valores médios de velocidade de FSC significativamente mais elevados e padrões diferentes de alterações de velocidade de FSC durante a primeira semana de vida, aos compará-los com RNPT com hemodinâmica normal durante o período fetal (SCHERJON *et al.*, 1994).

Todos esses achados parecem demonstrar que são vários os fatores que podem levar a alteração do padrão de fluxo em recém-nascidos, embora o RCIU pareça exercer um papel significativo. Deve-se concluir que esta é uma população heterogênea, inclusive em relação a dopplerfluxometria.

No tocante ao neurodesenvolvimento infantil, há relatos que valores de FSC diminuídos podem favorecer o desenvolvimento subseqüente de atrofia cerebral e disfunções neurológicas em crianças, especialmente se os valores forem inferiores a 20ml/100gm/minuto. Observou-se experimentalmente que a redução dos valores de FSC além de 20ml/100gm/minuto, prejudicaria a função elétrica do tecido neuronal com danos irreversíveis ao SNC. Neste contexto, achados anatômicos sugerem que, mesmo na ausência de insultos hipóxicos perinatais, RN especialmente prematuros, com hipofluxo cerebral podem desenvolver lesões cerebrais, notadamente leucomalácia periventricular (LOU *et al.*, 1979).

Em relação à adequação peso/idade gestacional, tem sido relatado aumento de lesões isquêmicas em crianças prematuras nascidas PIG (SINHA *et al.*, 1990). Entretanto, ainda não é possível estabelecer quanto o padrão de FSC pode refletir o tipo de RCIU e prever o risco ou prognóstico de comprometimento neurológico. Além disso, em que extensão as diferenças de FSC encontradas neste estudo são indicativas de isquemia na circulação cerebral e o seu valor em prever a possibilidade de dano tecidual ainda precisa ser melhor investigado.

Por outro lado, os RN PIG, especialmente os malformados estão mais propensos a déficits mentais e neurológicos quando comparados a RN AIG e sem anomalias, por provável alteração do SNC em nível celular durante a embriogênese e diminuição permanente do número de células (WINICK, 1969; DOBBING, 1970; GONZALES, 1986).

Entretanto, o quanto à desnutrição precoce pode alterar o desenvolvimento do SNC e a sua influência no prognóstico neurológico, tem sido uma questão bastante discutida. Estudos experimentais indicam regiões do SNC que são mais sensíveis aos efeitos da desnutrição, como algumas camadas corticais, córtex cerebelar e hipocampo (NUNES, 2001).

O presente estudo ao correlacionar o estado nutricional (AIG/PIG) com os “Index Score” referentes à performance neuropsicomotora no sexto mês de vida, constatou que os RN PIG apresentaram IS inferiores aos AIG, em relação as Escalas Mental e Motora das BSID II (BAYLEY, 1993), principalmente em relação a Escala Motora, embora as diferenças não tenham sido estatisticamente significativas no nível inicialmente proposto (TABELA 6). Interessante notar que foram analisadas apenas crianças sem anomalias morfológicas ou genéticas e sem nenhuma anormalidade neurológica no período neonatal.

Segundo GHERPELLI (1988), RN PT PIG parecem apresentar maior incidência de seqüelas neurológicas quando comparados à população em geral, provavelmente maior que os RNT PIG e talvez menor que os RN PT AIG. Entretanto, praticamente não existem dados a respeito de seu desempenho escolar.

Existem evidências que sugerem haver maior probabilidade de paralisia cerebral, deficiência mental (GHERPELLI, 1988), atrasos no desenvolvimento da linguagem, déficits de atenção, hiperatividade, dificuldades na aprendizagem escolar e distúrbios emocionais em RNT PIG quando comparados com a população em geral (FITZHARDINGE & STEVEN, 1972; TENUOVO, 1988).

Há estudos que afirmam que lactentes que se mantêm com um PC abaixo do percentil três após um ano de vida, evoluem freqüentemente com diminuição de suas funções cognitivas (RAMOS *et al.*, 2000). Portanto, o maior interesse em estudar o estado nutricional de uma população infantil decorre do enorme prejuízo que a desnutrição

acarreta no desempenho neuropsicomotor e escolar de uma criança (GUARDIOLA *et al.*, 2001). Entretanto, não existem preditores e medidas da função neuromotora capazes de diagnosticar precisamente anormalidades no desenvolvimento, principalmente no período perinatal e no início da infância, que possibilitem a identificação dos lactentes de risco que necessitam ser acompanhados cuidadosamente (AMIEL-TISON & GRENIER, 1981).

Faz-se necessário, um acompanhamento mais minucioso dos lactentes de risco, utilizando-se de instrumentos de avaliações sensíveis para detectar possíveis sinais clínicos alterados. Para isso, torna-se essencial o conhecimento do desenvolvimento normal da criança através da seqüência das etapas evolutivas, cujas aquisições sucessivas constituem pontos de referência para classificar um determinado lactente, a partir de sinais indicativos de risco, como possível portador de alterações no desenvolvimento neuro-sensório-motor.

É fundamental a orientação aos pais, para que haja conscientização e, como conseqüência, uma facilitação no desenvolvimento do lactente, com base nos parâmetros normais, pois ao se intervir em um período ótimo do desenvolvimento, é possível prevenir ou amenizar as anormalidades.

Acredita-se ser imprescindível o desenvolvimento de instrumentos capazes de identificar alterações no neurodesenvolvimento, para que se possa intervir de forma precoce e oportuna em lactentes considerados de risco ao nascimento, especialmente àqueles com crescimento fetal comprometido.

Portanto, o diagnóstico das possíveis disfunções motoras, sejam isoladas ou parte de uma disfunção mais global do SNC, será feito, através de dados obtidos na anamnese, que poderão revelar a presença de um ou vários fatores de risco para o neurodesenvolvimento, além de fornecer informações claras sobre prováveis atrasos ou desvios nas aquisições motoras; e pela avaliação neurológica da criança em estudo. De modo que, o diagnóstico precoce dos distúrbios do desenvolvimento permitirá o encaminhamento para o tratamento mais indicado numa etapa em que a criança apresenta maiores possibilidades de responder favoravelmente aos estímulos ambientais oferecidos (SCHWARTZMAN, 2000).

Neste tocante, vários trabalhos foram realizados em crianças prematuras e/ou com comprometimento do crescimento fetal. Em 1998, RAVANINI comparou o desenvolvimento neuromotor de lactentes no primeiro trimestre de vida, com os indicadores de risco para lesão neurológica, utilizando as BSID II (BAYLEY, 1993). Observou diferença significativa entre os grupos com e sem indicadores de risco no 2º mês de vida e no acompanhamento longitudinal no primeiro trimestre. Além disso, o neurodesenvolvimento normal no 2º mês foi associado de forma significativa à normalidade no 12º mês, no entanto, a comparação de indicadores de risco com classificação do desenvolvimento neuromotor alterado, não foi significativa no 1º e 3º meses.

Com relação à prematuridade, COMMEY & FITZHARDINGE (1979) avaliaram 71 lactentes prematuros até os dois anos de idade. Observaram que 21% dos PT PIG desenvolveram seqüelas neurológicas graves e 42% das crianças apresentaram “Index Score” inferior a 80 ao utilizarem as Escalas Bayley de Desenvolvimento Infantil (BSID I, 1969). A capacidade de recuperação limitou-se essencialmente aos seis primeiros meses de vida e nem sua intensidade, nem sua duração relacionou-se com a importância do RCIU, mas com o grau de depressão do SNC no período pós-natal imediato, secundários à asfixia perinatal e problemas de estabilização pós-natal.

VOHR *et al.* (1979) não caracterizaram como significativas as diferenças das BSID I entre escolares aos dois anos, entre RN PT AIG e PIG, apesar deste grupo ter apresentado “IS” inferior na idade de 18 meses. Uma nova avaliação aos 5 anos evidenciou que o coeficiente de inteligência (QI) era semelhante nos dois grupos. As anormalidades neurológicas menores foram detectadas em 26% dos PIG e 12% dos AIG.

Outro estudo ao aplicar metodologia semelhante, avaliou o neurodesenvolvimento de lactentes PT aos dois anos de idade, nascidos com peso menor ou igual a 1000g e concluiu que eles apresentam risco maior para alterações neurológicas, auditivas, de linguagem, desenvolvimento mental, psicomotor e na coordenação motora (CARROCERA *et al.*, 2000).

Por outro lado, crianças com MBP ao nascer apresentam risco elevado para disfunções cerebrais e retardos do desenvolvimento neuromotor. A grande maioria apresenta problemas súbitos incluindo retardos na integração dos reflexos posturais, coordenação apendicular, axial, visual e incoordenação motora. As alterações tendem a se tornar mais evidentes com a idade e podem ocorrer mesmo na ausência de complicações perinatais e déficits sensoriais. Cerca de 50% das crianças com MBP apresentam déficits de atenção, linguagem, dificuldades no aprendizado e alterações do comportamento, comprometendo o seu rendimento escolar, tornando necessário enquadrá-los em programas de educação especial na idade escolar. Em uma minoria dos casos os problemas motores são severos, mais comumente evidenciados como paralisia cerebral (BECKER *et al.*, 1999).

Estes autores avaliaram os efeitos de intervenções do desenvolvimento na organização motora de lactentes PT com MBP ao nascimento nos primeiros meses de vida, utilizando as BSID II (BAYLEY, 1993). Observaram resultados positivos, além de redução na prevalência de atrasos motores nesses lactentes em longo prazo.

Em relação ao baixo peso, CRAVIOTO & ARRIETA MILAN (1989) estudaram lactentes com BPN e desnutrição no primeiro ano de vida. Constataram que tanto a má nutrição durante a gestação como aquela que ocorre ao longo do primeiro ano de vida, determinam um déficit de 15% das células cerebrais e que as duas situações associadas elevam esta porcentagem para 60%.

No Brasil, um estudo realizado por GHERPELLI (1988) sobre a evolução neurológica de RN PIG constatou que o mau prognóstico na idade de um ano relacionava-se com o peso abaixo do percentil 2,5 nessa idade; o peso abaixo do percentil 2,5 com 1 ano de idade estaria relacionado com a prematuridade e a estatura abaixo do percentil 2,5. Observou-se tendência para a “normalização” das alterações neurológicas observadas no período neonatal e nos primeiros três meses de vida, em torno do sexto mês.

GRANTHAM-MCGREGOR *et al.* (1998) realizaram um estudo caso controle em Pernambuco/BR, com os objetivos: comparar o desenvolvimento motor e mental de lactentes com peso de nascimento adequado e com baixo peso ao nascer e relacionar o nível de desenvolvimento dos lactentes com as condições socioeconômicas das famílias. Utilizaram as Escalas Bayley de Desenvolvimento Infantil (BAYLEY, 1993), com

avaliações no 6º e 12º meses de vida. Foram coletados dados detalhados sobre a condição socioeconômica das famílias e, avaliado o grau de estimulação existente em suas casas. Os lactentes com BPN apresentaram “Index Score” inferiores ao grupo controle aos seis meses de idade, nas Escalas Mental e Motora. Essa diferença tornou-se maior no 12º mês. O grau de educação materna mostrou ter influência no desempenho motor de lactentes de baixo peso no 12º mês, enquanto o grau de estimulação domiciliar influenciou o baixo desempenho mental no 6º e 12º meses de vida.

Por outro lado, o presente estudo, ao analisar os valores de FSC em relação ao estado nutricional em 28 RN submetidos à avaliação do neurodesenvolvimento no sexto mês de vida, constatou que os valores medianos de velocidade de FSC (VFPS, VFFD e VMF), mensurados em ACA e ACM foram menores nos RN classificados como PIG, com exceção da VFPS em ACM. Entretanto, houve significância estatística apenas em relação às velocidades sistólica ($p=0,02$) e média ($p=0,02$) em ACA (ANEXO 15).

Os trabalhos que evidenciaram diversas alterações de FSC em RN com desnutrição intra-uterina sugerem má adaptação circulatória (LOU *et al.*, 1979). Esses achados poderiam explicar os resultados desta pesquisa com relação à alteração do neurodesenvolvimento dos RN PIG no sexto mês de vida, apesar de não terem sido estatisticamente significativos.

Ao se correlacionar os valores de fluxo e os “Index Score” referentes às Escalas Mental e Motora, constatou-se que a VFPS em ACA esteve significativamente associada à performance mental ($p=0,03$). Em relação à Escala Motora observou-se significação estatística nos valores de VFPS ($p=0,02$) e VMF ($p=0,04$) em ACA (TABELA 7). É possível, portanto, que haja uma correlação entre desenvolvimento neurológico atrasado na infância e alterações hemodinâmicas cerebrais, particularmente em relação à isquemia cerebral no período neonatal. Entretanto, é preciso enfatizar que o número de crianças analisadas foi pequeno e em muito curto prazo para que se possa fazer uma extrapolação dessa conclusão para outras populações, sendo certamente necessário outros estudos para que se possa estabelecer essa associação.

Nesse contexto, existem poucos trabalhos na literatura em relação ao neurodesenvolvimento e perfusão cerebral pós-natal em RN. MENT *et al.* (1983) realizaram avaliação dopplefluxométrica em 11 RN PT no primeiro dia de vida e correlacionaram com o neurodesenvolvimento aos doze meses de idade cronológica corrigida. Concluíram que as BSID-I (BAYLEY, 1969) variam como uma função quadrada do FSC para o hemisfério esquerdo, com valores moderados de fluxo associados com resultados mais favoráveis, do que com valores extremos de FSC (altos ou baixos). Em 1984, SKOV, LOU, PEDERSON avaliaram o impacto da isquemia cerebral perinatal em um grupo de crianças aos 4 anos de idade. Incoordenação motora, disfasia, déficits de atenção e QI baixo foram significativamente mais freqüentes no grupo que apresentou isquemia no período neonatal, com valores de FSC < 20 ml/100g/min. Concluíram que a ocorrência de insultos isquêmicos durante as primeiras horas de vida é um determinante crítico para o desenvolvimento de desordens cognitivas.

ROSENBAUN *et al.* (1997) observaram resultados semelhantes, ao avaliarem o QI de crianças na idade de 4-12 anos que haviam sido submetidas a avaliação do FSC no período neonatal através do método PET. Uma correlação significativa foi demonstrada entre valores elevados de FSC no período neonatal e QI mais baixo. Portanto, valores de FSC mais elevados em sujeitos com desenvolvimento neurológico e intelectual pior, parece refletir o efeito do comprometimento do fenômeno de autoregulação cérebro-vascular secundário ao dano cerebral severo.

Quando analisada a dicotomia entre o desenvolvimento normal e alterado não se observou uma clara correlação entre os valores de “Index Score” referentes às Escalas Mental e Motora em relação à condição de nutrição ao nascimento e aos valores de fluxo médio e sistólico em ACA e ACM. Isto pode ser explicado pelo número muito pequeno de recém-nascidos com “Index Score” alterado (1 RN PIG), pelo período curto de estudo e provavelmente pelo perfil da população: crianças a termo, relativamente saudáveis, sem complicações perinatais, mantidas em regime de alojamento conjunto e sem necessidade de internação em unidade de terapia intensiva neonatal, conseqüentemente com pouca tendência a desenvolver alterações no neurodesenvolvimento infantil, muito embora haja no grupo um número significativo de recém-nascidos PIG. Portanto, deve-se enfatizar que

os resultados obtidos nesta análise não podem ser validados em termos clínicos, necessitando de nova investigação com um número maior de crianças.

Entretanto deve-se considerar que o perfil da população de recém-nascidos PIG em questão teve padrão de crescimento preponderantemente simétrico e como já discutido anteriormente sujeito a dificuldades de interpretação quanto a sua real vinculação como crianças com retardo de crescimento intra-útero verdadeiro.

Por outro lado, um sem número de outras variáveis possivelmente relacionadas ao desenvolvimento neuro-motor e não estudadas neste trabalho, certamente devem desempenhar papel fundamental neste modelo de fluxo e desenvolvimento neurológico, que devem portanto, ser objeto de estudos futuros.

Finalizando, em relação aos resultados encontrados é importante salientar que os inúmeros estudos nesta área de interesse, ainda são controversos, principalmente em relação aos significados clínicos reais dos valores representativos da hemodinâmica cerebral em RN (KOONS *et al.*, 1993). O FSC no período neonatal pareceu seguir um modelo de mais alta complexidade, não estando na dependência exclusiva do padrão de crescimento fetal, mas provavelmente associado a outras variáveis que não foram estudadas. Além disso, é importante salientar que PIG nem sempre se refere a um grupo único de crianças seja do ponto de vista do diagnóstico, da etiologia e da magnitude do RCIU, podendo diferenciar-se também em relação ao padrão de FSC, transporte e extração de oxigênio e, talvez como consequência, ao próprio risco perinatal, desenvolvimento neuro-motor e prognóstico (WOODS, MALAN, HESSE, 1979).



CONCLUSÕES

Recém nascidos PIG mostraram diminuição da velocidade de fluxo sanguíneo cerebral nos dois territórios avaliados, sendo significativamente diminuídos os valores de velocidade no pico sistólico e médio em ACA em relação aos AIG.

A velocidade média de fluxo foi influenciada de forma significativa pela adequação peso/idade, presença de policitemia neonatal e valores de pressão arterial média em artéria cerebral anterior, sendo menor entre os RN PIG e policitêmicos.

A presença de sofrimento fetal, valores de pressão arterial média e o tabagismo durante a gestação estiveram associados ao fluxo médio em artéria cerebral média.

Os RN PIG não apresentaram “Index Score” estatisticamente diferentes dos RN AIG, em relação às Escalas Mental e Motora das BSID II.

A VFPS em ACA apresentou correlação estatisticamente significativa em relação à performance das Escalas Mental e Motora e a VMF em ACA somente com a performance da Escala Motora.

Menores velocidades de fluxo corresponderam a menores “Index Score” das Escalas Mental e Motora.

Não houve correlação entre valores de fluxo e adequação peso/idade gestacional, e a condição de normalidade/anormalidade das Escalas Bayley de Desenvolvimento Infantil.



*CONSIDERAÇÕES
FINAIS*

SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

- Aumentar o número de sujeitos;
- Aumentar o tempo de avaliação do estudo;
- Analisar as variáveis maternas associadas ao neurodesenvolvimento infantil;
- Analisar a Escala Comportamental das Escalas Bayley de Desenvolvimento Infantil (BAYLEY, 1993);
- Estudar outros fatores relacionados ao neurodesenvolvimento infantil.



SUMMARY

The intrauterine malnutrition is responsible not only for a great number of morbidity and mortality in neonatal period but also for causing neurological and intellectual sequelae. This paper aimed to evaluate the neurological development of full term infants, small-for-gestational age, and the correlation with cerebral blood flow using cranial ultrasound Doppler at birth. This study was performed at CAISM, a center for pregnant women, at the School Hospital of State University of Campinas (UNICAMP). Sixty term infants were selected and divided in two groups: Appropriate-for-gestational age (AGA) (36) and Small-for-gestational age (SGA) (24). Cranial ultrasound Doppler evaluation was performed on both groups, between 24 and 48 hours after birth. Twenty-eight subjects were followed at six months at LEDI I / CEPRE, a center for treating children with physical disability, using the Bayley Scales of Infant Development II (BSID II). Cerebral Blood Flow Velocity (CBFV), comprising Peak Systolic Flow Velocity (PSFV), End Diastolic Flow Velocity (EDFV), Mean Flow Velocity (MFV), was inferior in the small-for-gestational group, in the Anterior Cerebral Artery (ACA). Doppler measurements were statistically significant in the second group only for values related to Peak Systolic Flow Velocity and Mean Flow Velocity in the ACA. Similar results were seen in the Middle Cerebral Artery (MCA). However, there was no difference for any evaluated parameters of flow velocity in such artery. As to cerebral blood flow influencing factors, it was observed that weight/gestational age (AGA or SGA), presence of neonatal polycythemia and mean arterial blood pressure were statistically related to Mean Flow Velocity in the ACA. In presence of fetal suffering, mean arterial blood pressure and smoking in the pregnancy were statistically related to Mean Flow Velocity in the MCA. Index Score values were inferior in the small-for-gestational age newborns at six months. There was a significant association of Peak Systolic Flow Velocity with Mental and Motor Scales in the ACA and there was also a significant association of Mean Flow Velocity in the ACA with Motor Scales. There was no association for any evaluated parameters of flow velocity in the MCA. We concluded that small-for-gestational age newborns present Peak Systolic Flow Velocity and Mean Flow Velocity significantly reduced only in the Anterior Cerebral Artery. Results show that cerebral blood flow in newborns can be a highly complex model, which does not depend only on the intrauterine growth. The neurological development of small-for-gestational age

was significantly associated to PSFV values in ACA in Mental and Motor Scales, and to MFV in ACA in Motor Scale.



*REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS*

- ABDUL-KHALIQ, H.; SEGERER, H.; LUCK, W. & OBLADEN, M. – Increased cerebral blood flow velocities in newborn infants of smoking mothers. **Eur. J. Pediat.**, **152(3):**232-5, 1993.
- ALS, H.; TRONICK, E.; ADAMSON, L.; BRASELTON, T.B. - The behaviour of the full-term but underweigh newborn infant. **Dev. Med. Child. Neurol.**, **18:**590, 1976.
- ALTMAN, D.I.; POWERS, W.J.; PERLMAN, J.M.; HERSCOVICH, P; VOLPE, S.L.; VOLPE, J.J. - Cerebral blood flow requirement for brain viability in newborn infants is lower than in adults. **Ann. Neurol.**, **24:**218-26, 1988.
- AMIEL-TISON, C. & GRENIER, A. – **Valorizacion neurológica del recién-nascido y del lactente.** Barcelona, Toray-Mosson, 1981. p.727-735.
- AMIEL-TISON, C. & ELLISON, P. – Birth Asphyxia in the Full-Term Newborn: Early Assesment in Outcome. **Dev. Med. Child. Neurol.**, **28:**671-82, 1986.
- ANDO, Y.; TAKASHIMA, S.; TAKESHITA, K. – Posnatal changes of cerebral blood flow velocity in normal term neonates. **Brain. Dev.**, **5:**525-8, 1983.
- ANNUNCIATO, N.F. – Desenvolvimento do sistema nervoso: genes neurogênicos, fatores epigenéticos e hormônios In: Comunicações: IV seminário sobre desenvolvimento infantil. **Temas sobre Desenvolvimento**, **9(52):**40-6, 2000.
- APGAR, V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. **Curr. Res. Anesth. Anlg.**, **32:**260-7, 1953.
- ARANHA, C.A. Ultra-sonografia cerebral. In: SEGRE, C.A.M.; ARMELLINI, P.A.; MARINO, W.T. – **RN**, 4ª ed, São Paulo, Sarvier 1995. p.255-61.
- ARCHER, L.N.J.; EVANS, D.H.; LEVENE, M.I. - Doppler ultrasound examination of the anterior cerebral arteries in normal newborn infants: the effect of posnatal age. **Early Hum. Dev.**, **10:**255, 1985.
- AVILA-ROSA, H.; CASANUEVA, E.; BARRERA, A.; CRUZ, I.; ROJO, M.C. – Algunos determinantes biologicos y socialies del peso al nascer. **Salud Publica Mex.**, **30:**47-53, 1988.

- BADA, H.S.; HAJJAR, W.; CHUA, C.; SUMMER, D.S.- Non-invasive diagnosis of neonatal asphyxia and intraventricular hemorrhage by Doppler ultrasound. **J. Pediatr.**, **95**:775-9, 1979.
- BADA, H.S.; KORONES, S.B.; POURCYROUS, M.; WONG, S.P.; WILSON III, W.M.; KOLNI, H.W.; FORD, D.L. – Asymptomatic syndrome of polycythemic hyperviscosity: effect of partial plasma exchange transfusion. **J. Pediatr.**, **120**:579-85, 1992.
- BAENZIGER, O.; JAGGI, J.L.; MUELLER, A.C.; MORALES, C.G.; LIPP, A.E.; DUC, G.; BUCHER, H.U. – Cerebral blood flow in preterm infants affected by sex, mechanical ventilation and intrauterine growth. **Pediatr. Neurol.**, **11**:319-24, 1994.
- BAENZIGER, O.; JAGGI, J.L.; MUELLER, A.C.; MORALES, C.G.; LIPP, A.E.; DUC, G.; BUCHER, H.U. - Regional differences of cerebral blood flow in the preterm infant. **Eur. J. Pediatr.**, **154**:919-24, 1995.
- BAIRD, A.S. & HEMMING, A.M. Neonatal vision screening. **J. Vis. Impairm Blind.**, **76**: 182-185, 1982.
- BALCÁZAR, H. & HAAS, J.D. – Tipos de retardo del crecimiento intra-uterino y mortalidade neonatal precoz en una muestra de recién nacidos de la ciudad de México. **Bol. of Sanit. Panam.**, **110**:369-377, 1991.
- BARKER, D.J.P. - Fetal nutrition and cardiovascular disease in later life. **British Medical Bulletin**, **53**:96-108, 1997.
- BATAGLIA, F.; LUBCHENCO, L. - A practical classification of new born infants, by weigth and gestational age. **J. Pediatr.**, **71**:159-62, 1967.
- BAYLEY, N. **Bayley scales on infant development**. 2. New York, York, Psychological corporation, 1969.
- BAYLEY, N. **Bayley scales on infant development**. 2. Ed. San Antonio, The psychological corporation, 1993. 374p.

- BECKER, P.T.; GRUNWALD, P.C.; BRAZY, J.E. – Motor organization in very low birth weight infants during caregiving: effects of a developmental intervention. **Developmental and Behavioral Pediatrics**, **20(5)**:344-54, 1999.
- BENNETT, F.C. – Neurodevelopmental outcome in Low Birthweight Infants, the Role of Development Intervention. In: Guthrion, R.D. – **Clinics in Critical care Medicine: Neonatal Intensive Care**. Churchill Livingstone, New York, 1988. p.221-49.
- BERGQVIST, G. & ZETTERSTROM, R. - Blood viscosity and peripheral circulation in newborn infants. **Acta Paediatr. Scand.**, **63**:865-68, 1974.
- BLACK, V.D. & LUBCHENCO, L.O. – Neonatal polycythemia and hyperviscosity. **Pediatr. Clin. North Am.**, **29**:1137-48, 1982.
- BRAGA FILHO, J. M. – Anamnese. In: ZUGAIB, M. & SANCOVSKI, M. – **O Pré-natal**. 2.ed. Rio de Janeiro, 1994. p.21-29.
- BRANDÃO, J.S. – **Tratamento precoce na paralisia cerebral**. Trad. Dra. Elaine Elisabetsky. Manole, são Paulo, 1990. p19-22.
- BRANS, Y.W.; SHANNON, D.L.; RAMAMURTHY, R.S. - Neonatal polycythemia II. Plasma, blood and red cell volume estimates in relation to hematocrit levels and quality of intrauterine growth. **Pediatrics**, **68**:175-82, 1981.
- BRENELLI, M.A. – “**Estudo epidemiológico da distribuição de peso, idade gestacional e de mortalidade neonatal da população de nascidos vivos de duas maternidades da cidade de Campinas**”. Campinas, 1989. (Tese de Doutorado – Universidade Estadual de Campinas).
- BRENELLI, M.A. & MARTINS, F.J. – Curvas de crescimento intra-uterino da população de nascidos vivos na Maternidade do CAISM – UNICAMP. **J. Pediatr. (RJ)**, **68**:21-5, 1992.
- BRIGGS, GG; FREEMAN, RK; YAFFE, SJ. **Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk**. Baltimore, Willians & Wilkins, 4.ed. 1994. 975p.

- BRILL, B. – Motor development and cultural attitudes. **Themes in Development**, **35**:297-313, 1986.
- CAPURRO, H.; KONICHEZKY, S.; FONSECA, D.; CALDEYRO-BARCIA, R. - A simplified method for diagnosis of gestational age in th newborn infant. **J. Pediatr.**, **93**:120-2, 1978.
- CAPUTE, A.J.; SHAPIRO, B.C.; PALMER, F.B.; ROSS, A.; WACHTEL, R.C. – Normal gross motor development: the influences of race, sex and socio-economic status. **Dev. Med. Child. Neurol.**, **27**:635-43.
- CARROCERA, F.; ALBERTO, L; SIERRA, F.; LUISA, C. - Neurodesarrollo a los dos años de edad en recién nacidos con peso menor o igual a 1000g. **Bol. Méd. Hosp. Infant Méx.**, **57(9)**:488-96, 2000.
- CASE-SMITH, J.; BIGSBY, R. - **Posture and Fine Motor Assessment of Infants**. 1999. p50.
- CHEMTOB, S.; BEHARRY, K.; REX, J.; VARMA, D.R.; ARANDA, J.V. – Changes in cerebrovascular prostaglandins and thromboxane as function of systemic blood pressure: cerebral blood flow autoregulation of newborn. **Circ. Res.**, **67**:674-82, 1990.
- CHEUNG Y.F.; LAM, P.K.L.; YEUNG, C.Y. - Early postnatal cerebral doppler changes in relation to birth weight. **Early Hum. Dev.**, **37**:57-66, 1994.
- CINTAS, H.M. – Cross-cultural variation in infant motor development. **Physical & occupational therapy in pediatrics**, **8(4)**:1-20, 1988.
- COMMEY, J.O.O. & FITZHARDINGE, P.M. – Handicap in the preterm small-for-gestational age infant. **J. Pediatr.**, **94/5**:779-86, 1979.
- CONNORS, G.; HUNSE, C.; GAGNON, R. et al. Perinatal assessment of cerebral flow velocity wave forms in the human fetus and neonate. **Pediatr. Res.**, **31**:649-52, 1992.
- COHN, H.E.; SACKS, E.J.; HEYMANN, M.A.; RUDOLPH, A.M. - Cardiovascular responses to hypoxemia and acidemia in fetal lambs. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **15**:817-24, 1974.

- CRAVIOTO, J & ARRIETA, M.R. – Má nutrição e sistema nervoso central. In: Levéfre A.B., Diament A., Cypel S. – **Neurologia Infantil**. 2th ed. São Paulo: Atheneu; 1989. p.1207-31.
- DAVID, R.J. & SIEGEL, E. – Decline in neonatal mortality, 1968 to 1977: better babies ou better care ? **Pediatrics**, **71**:531-40, 1983.
- DEEG, K.H.; RUPPRECHT, T. - Pulsed doppler sonographic measurement of normal values for the velocities in the intracranial arteries of healthy newborns. **Pediatr. Radiol.**, **19**:71-8, 1989.
- D'HARLINGUE, AE. & DURANT, DJ. Reconhecimento, estabilização e transporte do neonato de alto risco. In: KLAUS, MH & FANAROFF, AA. **Alto risco em neonatologia**. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1995. p.47-64.
- DIAMENT, A.J. – **Contribuição para a sistematização do exame neurológico de criança normais no primeiro ano de vida**. São Paulo. 1967. (Tese de Doutorado – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo).
- DOBBING, J. Undernutrition and the developing brain. **Am. J. Dis. Child.**, **120**:411-415, 1970.
- DUFFY, F. H.; JONES, K.T; McANULTY, G.B; ALBERT, M.S. – Spectral coherence in normal adults: unrestricted principal components analysis – relation of factor to age, gender, and neuropsychologic data. **Clin. Electroencephalogr.**, **26**:30, 1995.
- DURMAZLAR, N.; OZTURK, C.; URAL, B.; KARAAGAOGLU, E.; ANLAR, B. – Turkish children's performance on Denver II: effect of sex and mother's education. **Dev. Med. Child. Neurol.**, **40**:411-16, 1998.
- EUROPEAN ASSOCIATION OF PERINATAL MEDICINE – Regulation for use of Doppler technology in perinatal medicine. Consensus of Barcelona. **Report of European Committee on Doppler technology in perinatal medicine**. Barcelona 27-29 sept. 1989, p.41-60.
- EVANS, D.H. – Doppler ultrasound and the neonatal cerebral circulation: methodology and pitfalls. **Biol. Neonate**, **62**:271-9, 1992.

- FANAROFF, AA & MERKATZ, IR. Assistência antenatal e intraparto ao neonato de alto risco. In: KLAUS, MH & FANAROFF, AA. **Alto risco em neonatologia**. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1995. p.1-28.
- FESCINA, R.H. & SCHWARCZ, R. – Crescimento intra-útero. In: **La mujer gestante crecimiento y desarrollo hechos y tendencias**. OPAS, Publicación Científica N° 510, Organización Panamericana de La Salud, 1988.
- FERRIS, FF. Hipertensão e pré-eclâmpsia. In: BURROW, GN & FERRIS, TF. **Complicações clínicas durante a gravidez**. 4. ed., São Paulo, Editora Roca, 1996. p.1-27.
- FITZGERALD, D.E. & DRUMM, J.E. - Non-invasive measurement of human fetal circulation using ultrasound: a new method. **Br. Med. J.**, **2**:1450-1, 1977.
- FITZGERALD, D.E. & STUART, F. – Fetoplacental and uteroplacental blood flow in pregnancy In : Hill, A. & Volpe, J.J., eds. – **Fetal Neurology**, New York, Raven Press, 1989,p.121-137.
- FITZHARDINGE, P.M. & STEVEN, E.M - The small-for-date infant. 2. Neurological and intellectual sequelae. **Pediatrics**, **50**:50-57, 1972.
- FLEHMING, I. – **Desenvolvimento normal e seus desvios no lactente**. Rio de Janeiro, Atheneu, 1987. 316p.
- FRANKENBURG, W. K.; DODDS, J. B.; ARCHER, J; BRESNICK, B.; MASCHKA, P.; EDELMAN, N.; SHAPIRO, H. – **Denver II: technical manual**. Denver, Denver Developmental materials inc., 1990. 80p.
- GABBARD, C.P. – **Lifelong motor development**. 3 ed. Needham Heights, Allyn & Bacon, 2000. 444p.
- GERMAN, a.k. & LOGIJKO, v.l. – The cerebral blood flow in mothers. **Lik Sprava jan-fev; (1-2)**: 123-5, 1995.
- GESELL, A. & AMATRUDA, C. – **Diagnóstico del desarrollo normal y anormal del niño**. Ed. 2, Buenos Aires, Paidós, 1952.

- GHERPELLI, J.L.D. – **Evolução neurológica do recém-nascido pequeno para a idade gestacional. Estudo dos fatores de risco relacionados como prognóstico neurológico durante o primeiro ano de vida.** Tese de Doutorado. São Paulo, FMUSP, 1988, 134p.
- GOSLING, R.G.; DUNBAR, G., KING, D.H.; NEWMAN, D.L.; SIDE, C.D.; WOODCOCK, J.P.; FITZGERALD, D.E.; KEATES, J.S. – The quantitative analysis of acclusive peripheral arterial disease by a non-intrusive ultrasound technique. **Angiology**, **22**:52-5, 1979.
- GONZALES C. H. Malformações congênitas. In: Ramos J L A, Leone C R, eds. **O recém-nascido de baixo peso.** São Paulo, Sarvier, 1986.
- GRANTHAM-MCGREGOR, S.M.; LIRA, P.I.C.; ASHWORTH, A.; MORRIS, S.S.; ASSUNÇÃO, A.M.S. – The development of the low birth weight term infants and the effects of the environmemnt in Northeast Brazil. **J. Pediatr.**, **132(4)**:661-66, 1998.
- GUARDIOLA, A.; EGEWARTH, C.; ROTTA, N.T. – Avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor em escolares de primeira série e sua relação com o estado nutricional. **J. Pediatr. (RJ)**, **77**:189-96, 2001.
- GUAJARDO, C.D.; MANDELBAUM, V.; LINDERKAMP, O. - Cardiac output and cerebral blood flow velocity in small for gestational age infants during the first 5 days after birth. **Early Hum. Dev.**, **37**:187-93, 1994.
- HANSEN, N.B.; STONESTREET, B.S.; ROSENKRANTZ, T.S.; OH, W.: Validity of doppler measurements of anterior cerebral artery blood flow velocity: correlation with brain blood flow in piglets. **Pediatrics**, **72**:526-30.
- HILL, A.; VOLPE, J.J. - Decrease in pulsatile flow in the anterior cerebral artery in infantile hydrocephalus. **Pediatrics**, **69**:4-7, 1982.
- HILL, R.M.; VERNARAUD, W.M.; DETER, R.L. - The effect of intrauterine malnutrition on the term infant. **Acta Paediatr. Scand.**, **73**:482-7, 1984.
- HOLMES, D.L.; REICH, J.N - Kindergarten performance of children born at risk. **Canad. J. Psychol.**, **42**:189-200, 1988.

- HOLZMAN, I.R.; TABATA, B.; EDELSTONE, D.I. - Blood flow and oxygen delivery to the organs of the neonatal lambs as a function of hematocrit. **Pediatr. Res.**, **20**:1274-79, 1986.
- HOPKINS, B. & WESTRA, T. – Maternal expectations of their infant's development: some cultural differences. **Dev. Med. Child. Neurol.**, **31**:384-90, 1989.
- HOPKINS, B. & PRECHTL, H.F.R. 1984. In: CAMPBELL S.K. **Physical Therapy for children**. WB Saunders, Philadelphia, 1995. p.66.
- HORGAN, J.G.; RUMACK, C.M.; HAY, T.; MANCO-JOHNSON, M.L.; MERENSTEIN, G.B.; ESOLA, C. – Absolute intracranial blood-flow velocities evaluated by duplex Doppler sonography in asymptomatic preterm and term neonates. **A. J. R.**, **152**:1059-64, 1989.
- HUDAK, M.L.; KOEHLER, R.C.; ROSENBERG, A.A.; TRAYSTMAN, R.; JONES JR.; M.D. - Viscosity regulates cerebral blood flow independently of arterial oxygen content. **Pediatr. Res.**, **19**:346A, 1985.
- IPSIROGLU, O.S.; KOHLER, J.; MEGER, B.; HELLIGE, G.; WENINGER, M.; POLLAK, A. – A non-invasive cerebrovascular autoregulation test by tilting and transcranial Doppler sonography in term infants. **Pediatr. Res.**, **41**:155A, 1997.
- JOINT COMMITTEE ON INFANT HEARING - 1994. Position Statement. **Audiology Today**, **6(6)**:6-9, 1994.
- KALINKA, J.; HANKE, W.; SOBALA, W.; SUZIN, J. – Influence of environmental smoke exposure during pregnancy on umbilical blood flow velocity. **Ginekol. Pol. aug.**, **71(8)**:653-7, 2000.
- KANDEL, E.R.; SCHWARTZ, J.H.; JESSELL, T.M. – **The cytology of neurons**. In: *Principals of Neurosciences*, 4th ed, New York, Mc Graw-Hill. 2000.
- KCHOUK, H. – **Efett Doppler. Médecine Foetale Échographie en Gynécologie**, **7**:42-46, 1991.

- KEMPLEY, S.T.; GAMSU, H.R.; VYAS, S.; NICOLAIDES, K. - Effects of intrauterine growth retardation on postnatal visceral and cerebral blood flow velocity. **Arch. Dis. Child.**, **66**:1115 – 8, 1991.
- KNOBLOCH H & PASAMANICK B - **Gesell a Amatruda: diagnóstico do desenvolvimento**. Rio de Janeiro, Atheneu, 1990. 523p.
- KOONS, A.H.; WURTZEL, D.; METCALF, J.M. – Cerebral blood flow measurement in the newborn dog. **Biol. Neonate**, **63**:120-8, 1993.
- KOTAGAL, U.R.; KEENAN, W.J.; REUTER, J.R.; STEICHEN, J.J.; KLEINMAN, L.L. – Regional blood flow in polycythemia and hipervolemia. **Pediatr. Res.**, **11**:394, 1977.
- KRAMER, M.S. - Determinants of low birth weight: methodological assesement and meta-analysis. **WHO Bulletin.**, **65**:663-737, 1987.
- KRAMER, M.S.; OLIVIER, B.S.; McLEAN, F.H.; DOUGHERTY, G.E.; WILLIS, D.M.; USHER, R.H. - Determinants of fetal growth and body proportionality. **Pediatrics**, **86**:18-26, 1990.
- KUHN, C. e colaboradores. Tactile-Kinesthetic stimulation effects on sympathetic an adreno cortical function in preterm infants. **J. Pediatr.**, **139**:734-40, 1991.
- LIMA, M. C. M. P. – **Avaliação e fala de lactentes no período pré-linguístico: uma proposta para triagem de problemas auditivos**. Campinas, 1997. (Tese de Doutorado – Universidade Estadual de Campinas).
- LIN, C.C.; EVANS, M.L. eds. **Intrauterine growth retardation: pathophysiology and clinical management**. New York: McGraw Hill Book, 1984.
- LEY, D.; MARSAL - Doppler velocimetry in cerebral vessels of small for gestational age infants. **Early. Hum. Dev.**, **31**:171-80, 1992.
- LEVIN, J. – **Estatística Aplicada a Ciências Humanas**. 2 ed., São Paulo. Ed. Harba Ltda., 1987. p. 174-312.
- LOCKWOOD, C.J. & WEINER, S. - Intrauterine fetal growth. **Clin. Perinatol.**, **13**:3-35, 1986.

- LOPES, R.B.; FARIA, M.B.R. – Intervenção precoce em bebês prematuros. **Temas sobre desenvolvimento, 3(15-16):45-53, 1994.**
- LOPES, J.M.A. – Crescimento fetal e neonatal. Por que não utilizar curvas nacionais ? **J. Pediatr., 71:3-4, 1995 [Editorial]**
- LOPES, S.M.B. & LOPES, J.M.A. – **Follow-up do recém-nascido de alto risco.** MEDSI, Rio de Janeiro/São Paulo, 1999.
- LOU, H.C.; SKOV, H.; PEDERSEN, H. - Low cerebral blood flow: A risk factor in the neonate. **J. Pediatr., 95:606-9, 1979.**
- LUBCHENCO, L.O.; HANSMAN, C.; DRESSLER, M.; BOYD, E. - Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. **Pediatrics, 11:793-800, 1963.**
- LUBCHENCO, L.O.; HANSMAN, C.; BOYD, E. - Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. **Pediatrics, 37:403-8, 1966.**
- LUBCHENCO, L.O. – Classification of high risk infants by birth weight and gestacional age: an overview. In: **The High Risk Infant. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1976.**
- LUPETIN, A.; DAVIS, D.A.; BECKMAN, I.; DASH, N. – Transcranial Doppler sonography. **Radiographics, 15:179-81, 1995.**
- MAERTZDORF, W.J.; TANGELDER, G.J.; SLAAF, D.W.; BLANCO, C.E. – Effects of partial exchange transfusion on cerebral blood flow velocity in polycythaemic preterm, term and small for date infants. **Eur. J. Pediatr., 148:774-78, 1989.**
- MAERTZDORF, W.J.; TANGELDER, G.J.; SLAAF, D.W.; BLANCO, C.E. - Effects of partial plasma exchange transfusion on blood flow velocity in large arteries of arm and leg, and in cerebral arteries in polycythaemic newborn infants. **Acta Paediatr., 82:12-8, 1993.**
- MAESEL, A.; SLADKEVICIUS, P.; GUDMUNDSSON, S.; MARSAL, K. - Mode of delivery and perinatal cerebral blood flow. **Early Hum. Dev., 44:179-85, 1996.**

- MAESEL, A.; SLADKEVICIUS, P.; VALENTIN, L.; MARSAL, K. - Fetal cerebral blood flow velocity during labor and early neonatal period. **Ultrasound. Obstet. Gynecol.**, **4**:372-76, 1994.
- MANDELBAUM, V.H.A.; ALVERSON, D.C.; KIRCHGESSNER, A.; LINDERKAMP, O. - Postnatal changes in cardiac output and haemorrheology in normal neonates born at full term. **Arch. Dis. Child.**, **66**:391-394, 1991.
- MANDELBAUM, V.H.A.; GUAJARDO, C.D.; NELLE, M.; LINDERKAMP, O. – Effects of polycythemia and hamodilution on circulation in neonates. **Arch. Dis. Child.**, **71**:53-4, 1994.
- MANCINI, M.C.; PAIXÃO, M.L.; GONTIJO, A.P.B. & FERREIRA, A.P.A. – **Temas sobre Desenvolvimento**, **2(08)**:3-8, 1992.
- MANNING, FA **Fetal medicine**. Norwalk, Appleton, 1995. 596p.
- MARCONDES, E. – **Pediatria Básica** – 8 ed, Sarvier, São Paulo, 1994. (Vol.1), p.333-38.
- MARGOTTO, P.R. – Curvas de crescimento intra-útero: estudo de 4.413 recém-nascidos únicos de gestações normais. **J. Pediatr.**, **71**:11-21, 1995.
- MARGOTTO, P.R. – Curvas de crescimento intra-útero: uso de curvas locais. **J. Pediatr.**, **77(3)**:153-5, 2001 [Editorial]
- MARI, G.; RUSSEL, L. D. - Middle cerebral artery flow velocity waveforms in normal and small for gestational age fetuses. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **166**:1262-70, 1992.
- MARTINS, J.F. – **Crescimento intra-uterino**. Campinas, 1972. (Tese de Doutorado - Universidade Estadual de Campinas).
- MARIOTINI, G.G.B. – **Estudo caso-controle de fatores de risco para o baixo peso ao nascer**. São Paulo, 1995. (Tese de Mestrado – Universidade Estadual de Campinas).
- MATINUSSEN, M.; BRUBAKK, A.M.; LINKER, D.T.; et al. – Mesenteric blood flow velocity and its relation to circulatory adaptation during the first week of life in healthy term infants. **Pediatr. Res.**, **36**:334-9, 1994.

- MARTINUSSEN, M.; BRUBAKK, A.M.; VIK, T.; YAO, A.C. - Relationship between intrauterine growth retardation and early posnatal superior mesenteric artery blood flow velocity. **Biol. Neonate**, **71**:22-30, 1997.
- MASSIK, J.; TANG, Y.L.; HUDAK, M.L.; KOEHLER, R.C.; TRAYSTMAN, R.J.; JONES, D.M. - Effect of hematocrit on cerebral blood flow with induced polycythaemia. **J. Appl. Physiol.**, **62**:1090-96, 1987.
- MAZET, P. & STOLERU, S. - **Manual de psicologia do recém-nascido**. Porto Alegre, Artes Médicas, 1990. 351p.
- MEI, J. - The northern Chinese custom of rearing babies in sadbags: implications for motor and intellectual development. In: VAN ROSSUM, J.H.A & LASZLO, J.I. - **Motor development: aspects of normal and delayed development**. Amsterdã. VU University Press, 1994.
- MENT, L.R.; SCOTT, D.T.; LANGE, R.C.; EHRENKRANZ, R.A.; DUNCAN, C.C.; WARSHAW, J.B. - Postpartum perfusion of the preterm brain: relationship to neurodevelopmental outcome. **Child's. Brain.**, **10**:266-72, 1983.
- MITTENDORF, R.; HERSCHEL, M.; WILLIAMS, M.A.; HIBBARD, J.U.; LEE, K. - Reducing the frequency of low birth weight in The United States. **Obstetrics & Gynecology**, **83**:1056-59, 1994.
- MONTEIRO, A.M.V.; MARCHIORI, E. & LOPES, J.M. - O Doppler colorido em recém-nascidos normais. Influência da ssução ao seio materno. **Radiol. Bras.**, **32(1)**:11-9, jan-fev, 1999.
- MORIOKA, C.; KONDO, H.; AKASHI, K.; MATSUMURA, K.; OCHI, N.; MAKINAGA, G. & FURUKAWA, T. - The continuous and simultaneous blood flow velocity measurement of four cerebral vessels and a peripheral vessel during cigarette smoking. **Psychopharmacology (Berl) jun**, **131(3)**:220-9, 1997.
- MUSSEN. P.H.; CONGRE, J.; KAGAN, J.; HUSTON, A. C. - **Desenvolvimento e personalidade da criança**. São Paulo, Harbra, 1995. 641p.

- NELSON, E.W.; BEHRMAN, R.E.; KLIEGMAN, R.M.; VAUGHAN, V.C. – **Crescimento e desenvolvimento**. Tratado de Pediatria, v.1, 14a ed, Rio de Janeiro. Guanabara Koogan 1994, p12-40.
- NETTO, A.A. – **Velocidade de fluxo sanguíneo cerebral, por ultra-sonografia Doppler no primeiro ano de vida de recém-nascidos policitêmicos**. São Paulo, 1998. 143p. (Tese de Doutorado – Universidade Estadual de Campinas).
- NETTO, A.A.; BRENELLI-VITALI, M.A. – **Cerebral blood flow in polycytemic newborn**. Abstracts of the 5th World Congress of Perinatal Medicine. 2001 September 23-27; Barcelona, Spain.
- NORNES, H.; GRIP, A.; WIKEBY, P. – Intraoperative evaluation of cerebral hemodynamics using directional Doppler technique. I. Arteriovenous malformations. **J. Neurosurg.**, **50**:145-51, 1979.
- NUNES, M.L. – Desnutrição e desenvolvimento neuropsicomotor. **J. Pediatr.**, **77(3)**:159-0, 2001 [Editorial]
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. – The incidence of low birth weight: a critical review of available information. **Wld. Hlth. Statist. Quart.**, **33**:187-204, 1980.
- OPPENHEIM, R.W. – The neurotrophic theory and naturally occurring motoneuron death. **Trends in neurosci.**, **12**:252-5, 1989.
- OSKI, F.A. & NAIMAN, J.L. – Policitemia e hiperviscosidade do sangue no período neonatal. In: Oski, F.A. & Naiman, J.L., eds. – **Hematologia do Recém-nascido**. 3 ed., São Paulo, Ed. Manole, 1984. p.90-9.
- OUNSTED, M.; MOAR, V.A.; SCOTT, A. - Small for dates babies, gestational age and developmental ability at age 7 years. **Early Hum. Dev.**, **19**:77-86, 1989.
- PAIXÃO, M.L.; MANCINI, M.C.; FIQUEIREDO, E.M.; FERREIRA, A.P.A.; GONTIJO, A.P.B. – O impacto da relação peso-idade gestacional no desenvolvimento do bebê prematuro. **Temas sobre desenvolvimento**, **3(15-16)**:54-60, 1994.
- PAINE, P.A. & PASQUALI, L. – Is motor development really more advanced in third world infants ? **Percept. Mot. Skills**, **57**:729-30, 1983.

- PANERAI, R.B.; SIMPSON, D.M.; DEVERSON, S.T.; MAHONY, P.; HAYES, P.; EVANS, D.H. – Multivariate dynamic analysis of cerebral blood flow regulation in humans. **IEEE Trans Biomed. Eng.**, **47(3)**:419-23, 2000.
- PARK, C.H.; SPITZER, A.R.; DESAI, H.J.; ZHANG, J.J.; GRAZIANI, L.J. – Brain SPECT in neonates following excorporeal membrane oxygenation: evaluation of technique and preliminary results. **J. Nucl. Med.**, **33(11)**:1943-8, 1992.
- PARKINSON, C.E.; WALLIS, S.M.; HARVEY, D. - School achievement and behaviour of children who were small-for-dates at birth. **Dev. Med. Child. Neurol.**, **23**:41, 1981.
- PAROAH, P.O.; COOKET, T.; COOKE, R.W.I.; ROSEBLOOM, L. – Birthweight Specific Trends in Cerebral Palsy. **Archives of Disease in Childhood**, v.**65**, p602-06, 1990.
- PERLMAN, J.M.; VOLPE J.J. - Cerebral blood flow velocity in relation to intraventricular hemorrhage in the preterm newborn infant. **J. Pediatr.**, **100**:956-9, 1982.
- POCOCH, S.J. – Clinical trials. **A practical approach**. Chichester, John Wiley & Sons, 1983. p. 123-38.
- POLANI P. E. Chromosomal and other genetical influences on birth weight variation. In: Size at birth - Ciba Foundation. **Symposium 27**. Amsterdam, Associated Scientific Publiders, 1974.
- POURCELOT, L. – Aplications clinique de l' Exaemn Doppler transcutane. In: **Peronneau P. (Ed.) Velocimetre ultrasonore infants**. INSERM. Paris p.213., 1974.
- PRYDS, O.; EDWARDS, A.D. – Cerebral blood flow in the newborn infant. **Archives of Disease in Childhood**, **74**: F63-F69, 1996.
- RAJU, T.N.K. – Cerebral Doppler studies in the fetus and newborn infant. **J. Pediatr.**, **119**:165-173, 1991.
- RAKIC, P.; BOURGEOIS, J.P.; ECKENHOFF, M.F.; ZECEVIC, N.; GOLDMAN-RAKIC, P.S. – **Concurrent overproduction of synapses in diverse regions of the primate cerebral cortex**. **Science**, **232**:232, 1986.

- RAMOS J.L.A. et al. Malformações congênitas: estudo prospectivo de dois anos em maternidades de São Paulo. **Pediatr. (São Paulo)**, **3**:20, 1981.
- RAMOS J.L.A. **Avaliação do crescimento intra-uterino por medidas antropométricas do recém-nascido**. Tese de Doutorado - Faculdade de Medicina da USP, 1983.
- RAMOS J.L.A. Fatores de crescimento fetal. In: Ramos J L A, Leone, C R. **O recém-nascido de baixo peso**. São Paulo, Sarvier, 1986.
- RAMOS, JLA & RODRIGUES, SHP. Distúrbios do metabolismo da glicose - hipoglicemia e hiperglicemia. In: VAZ, FAC; MANISSADJIAN, A; ZUGAIB, M. **Assistência à gestante de alto risco e ao recém-nascido nas primeiras horas**. São Paulo, Atheneu, 1993. p.240-44.
- RAMOS J.L.A; VAZ F.A.C; CALIL V. M. L.T. - O recém-nascido pequeno para a idade gestacional. In: Diniz E M A, Vaz F A C. – **Edição Especial UTI Neonatal – Avanços do ano 2000**. São Paulo, Pediatria Moderna, 2000. p.153-64.
- RAVANINI, S. G. – **Avaliação neuromotora de lactentes e indicadores de risco para lesão neurológica: análise qualitativa**. São Paulo, 1998. 154p. (Tese de Mestrado – Universidade Estadual de Campinas).
- ROSENBAUM, J.L.; ALMLI, C.R.; YUNDT, K.D.; ALTMAN, D.I.; POWERS, W.J. – Higher neonatal cerebral blood flow correlates with worse childhood neurologic outcome. **Neurology, Oct., 49(4)**:1035-41, 1997.
- ROSENKRANTZ, T.S.; OH, W. - Cerebral blood flow velocity in infants with polycythemia and hyperviscosity: effects of partial exchange transfusion with plasmanate. **J. Pediatr., 101**:94-8, 1982.
- ROSENKRANTZ, T.S.; STONESTREET, B.S.; HANSEN, N.B.; NOWICKI, P.; OH, W. - Cerebral blood flow in the newborn lamb polycythemia and hyperviscosity. **J. Pediatr., 104**:276-80, 1984.
- ROSENKRANTZ, T.S.; STONESTREET, B.S.; HANSEN, N.B.; NOWICKI, P.; OH, W. - Cerebral blood flow in the newborn lamb polycythemia and hyperviscosity. **J. Pediatr., 104**:276-80, 1984.

- SABATINO, G.; QUARTULLI, L.; RAMENGGI, L.A.; MORGESE, G. - Cerebral doppler velocimetry in newborn. **J. Perinat. Med. Suppl.** **1, 22**:135-41, 1994.
- SANTOS, D.C.C. – **Desenvolvimento motor durante o primeiro ano de vida: uma comparação entre um grupo de lactentes brasileiros e americanos.** São Paulo, 2000. (Tese de Doutorado - Universidade Estadual de Campinas).
- SCHERJON, S.A.; KOK, J.H ; OOSTING, H.; WOLF, H.; ZONDERVAN, H.A. - Fetal and neonatal cerebral circulation: a pulsed study. **J. Perinat. Med.**, **20**:79-82, 1992.
- SCHERJON, S.A.; OOSTING, H.; KOK, J.H.; ZONDERVAN, H.A. - Effect of fetal brainsparing on the early neoatal cerebral circulation. **Arch. Dis. Child.**, **71**:F11-15, 1994.
- SCHMIDT, B.J.; MACIEL, W.; BOSKOVITZ, E.P.; ROSEMBERG, S.; CURY, C.P. – **Une enquete de pediatrie sociale dans une ville bresilienne.** Courrier, Mars-avril: 127-34, 1971.
- SCHWARTZMAN, J.S. – O desenvolvimento motor normal In: Comunicações: IV seminário sobre desenvolvimento infantil. **Temas sobre Desenvolvimento**; **9(52)**:51-6, 2000.
- SEASHORE, MR. Genética clínica. In: BURROW, GN & FERRIS, TF. **Complicações clínicas durante a gravidez.** 3 ed. São Paulo, Editora Roca, 1996. P.217-261.
- SEEDS, J.W. – Impaired fetal growth: definition and clinical. **Obstetric & Gynecology**, **64**:303-10, 1984.
- SEGRE, C.A.M.; COLLETO, G.M.D.D. & BERTAGNON, J.R.D. – Curvas de crescimento intra-uterino de uma população de alto nível sócio-econômico. **J. Pediatr. (RJ)**, **77(3)**:169-74, 2001.
- SHEPHERD, R. – **Fisioterapia em pediatria.** São Paulo, Santos, 1996. 421p.
- SIQUEIRA A.A.F.; SANTOS, J.L.F.; SILVA, J.F. – Relação entre estado nutricional da gestante, fumo durante a gravidez, crescimento fetal e no primeiro ano de vida. **Rev. Saúde públ.**, **20**:421-434, 1986.

- SINHA, S.K.; D'SOUZA S.W.; RIVLIN, E.; CHISWICK, M.L. - Ischaemic brain lesions diagnosed at birth in preterm infants: Clinical events and developmental outcome. **Arch. Dis. Child.**, **65**:1017-20, 1990.
- SKOV H.; LOU, H.; PEDERSON, H. – Perinatal brain ischaemia: impact at four years of age. **Dev. Med. Child. Neurol.**, **Jun**, **26(3)**:353-7, 1984.
- SOCIEDADE DE PEDIATRIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO. - **Manual de follow-up do recém-nascido de alto risco**. Rotinas, 1990, 86p.
- SONESSON, S.E.; WINBERG, P., LUNDELL, B.P.W. - Early posnatal changes in intracranial arterial blood flow velocities. **Pediatr. Res.**, **22**:461-64, 1987.
- SOUZA, R.C.T. – **Vigilância neuromotora de lactentes acometidos por indicadores de risco para asfixia perinatal no primeiro semestre de vida**. Campinas, 1998. (Tese de Mestrado – Universidade Estadual de Campinas).
- SUPER, C.M. – Enviromental effects on motor development: the case os African precocity. **Dev. Med. Child. Neurol.**, **18**:561-67, 1976.
- SWEENEY, JK & SWANSON, MW. Neonatos e bebês de risco, manejo em UTIN e acompanhamento. In: UMPHRED, DA. **Fisioterapia neurológica**. 2 ed. São Paulo, Manole, 1994. p. 181-229.
- SWETNAM, S.M.; YABEK, S.M. & ALVERSON, D.C. – Hemodynamic consequences of neonatal polycythemia. **J. Pediatr.**, **110**:443-7, 1987.
- TAVARES, R.F.S. – Estudo de crescimento intra-uterino de recém-nascidos normais. **J. Pediatr. (RJ)**, **74**:205-12, 1998.
- TAVEIRA, M.R.; CABRAL, A.C.V. – Dopplerfluxometria no crescimento intra-uterino retardado: correlação entre doppler das artérias umbilical e cerebral média com o estado nutricional dos recém-nascidos eo nível de eritroblastos circulantes. **J. Bras. Ginecol.**, **108(8)**:279-84, 1998.
- TAYLOR, G.A.; SHORT, B.L.; WLKER, L.K.; TRAYSTMAN, R.J. - Intracranial blood flow: Quantification with duplex doppler and color doppler flow us. **Radiology**, **176**:231-236, 1990.

- TENUOVO, A.H.- Neonatal complications in small-for-gestational-age neonates. **J. Perinat. Med.**, **16**:197-203, 1988.
- THORENSEN, M.; HAALAND, K.; STEEN, P.A. – Cerebral Doppler and misrepresentation of flow changes. **Arch. Dis. Child.**, **71**:1030-6, 1994.
- TSUJI, M.; DUPLESSIS, A.; TAYLOR, G.; CROCKER R.; VOLPE, J.J. – Near Infrared spectroscopy detects cerebral ischemia during hypotension in piglets. **Pediatr. Res.**, **Oct, 44(4)**:591-5, 1998.
- TUDELLA, E. – **A influência da estimulação tato-bucal, tato-manual e oro-gustativa na frequência de contatos das mãos com as regiões oral e perineal em bebês recém-nascidos.** São Paulo, 1996. (Tese de Doutorado – Universidade de São Paulo).
- TYSZCZUK, L.; MEEK, J.; ELWELL, C.; WYATT, J.S. – Cerebral blood flow is independent of mean arterial blood pressure in preterm infants undergoing intensive care. **Pediatrics**, **102**:337-41, 1998.
- UEHARA, K.C. & STAUT, C.C.V. – Angiografia por ressonância magnética (angio-RM) em neurorradiologia e o uso do contraste paramagnético (gadolínio). **Radiol. Bras.**, **28**:79-86, 1995.
- VAN BEL, F.; VAN de BOR, M.; STIJNEN, T.; RUYS, J.H. - Decreased cerebrovascular resistance in small for gestational age infants. **Eur J Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.**, **23**:137-44, 1986.
- VAN DE BOR, M. & WALTHER, F.J. – Cerebral blood flow velocity in healthy term infants. **Am. J. Med. Sci.**, **301**:91-6, 1991.
- VIEIRA, F.L.; MANCINI, M.C. – Desenvolvimento motor em crianças nascidas com baixo peso: uma revisão de literatura. **Temas sobre Desenvolvimento**, **9(52)**:21-4, 2000.
- VIK, T.; MARKESTAD, T.; AHLSTEN, G.; GEBRE-MEDHIN, M.; JACOBSEN, G.; HOFFMAN, H.J.; BAKKETEIG, L.S.- Body proportions and early neonatal morbidity in small-for-gestational-age infants of successive births. **Acta Obstet. Gynecol. Scand. Supp.**, **165**:76-81, 1997.

- VILANOVA, L.C.P. - Aspectos neurológicos do desenvolvimento do comportamento da criança. **Rev. Neurociências**, **6(3)**:5106-110, 1998.
- VILLAR J; BELIZAN JM. The timing factor in the pathophysiology of intrauterine growth retardation syndrome. **Obstet. Gynecol. Surv.**, **37**:499-506, 1982.
- VILLAR J; ALTOBELLI, L.; KESTLER, E.; BELIZAN JM. A health priority for developing countries: the prevention of chronic fetal malnutrition. **WHO Bulletin OMS.**, **64**:847-51, 1986.
- VIPSI, L.; VEZZOSI, P.; PAOLIERI, M.; GATTI, M.G.; BAGNOLI, F.; BRACCI, R. – Doppler ultrasound monitoring of fetal blood flow in cases of intrauterine growth retardation. **J. Perinat. Med.**, **22**:58-64, 1994.
- VOHR, B.R. & COLL, C.T.G. – Neurodevelopmental and school performance of very low-birthweight infants: a seven year longitudinal study. **Pediatrics**, **76**:345-350, 1985.
- VOHR, B.R.; ROSENFELD, A.G.; COWETT, R.M.; BERSTEIN, J. – The preterm small-for-gestational age: a two year follow-up study. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **133**:425-31, 1979.
- VOJTA, V. – **Die cerebralen Bewegungsstörungen in Säuglingsalter**. Stuttgart, Enke, 1976.
- VOLPE, J.J. - Especialized studies in the neurological evaluation. In: Volpe, J.J., ed. – **Neurology of newborn**. 3 ed. Philadelphia, Ed. Saunders Co., 1995. p.143-171.
- VOLPE, J.J. – Human Brain Development. In: Volpe, J.J., ed. – **Neurology of newborn**. 4 ed. Philadelphia, Ed. Saunders Co., 2000. p.1- 92.
- WALTHER, F.J. & RAMAEKERS, L.H.J.- Neonatal morbidity of SGA infants in relation to their nutritional status at birth. **Acta Paediatr. Scand.**, **71**:437-40, 1982.
- WEINDLING, A.M.; KISSACK, C.M. - Blood pressure and tissue oxygenation in the newborn baby at risk of brain damage. **Biol. Neonate**, **79(3-4)**:241-5, 2001.
- WIDMAYER, S.M.; PETERSON, L.M.; LARNER, M.; CARNAHAN, S.; CALDERON, A.; WINGERD, J.; MARSHAL, R. – Predictors of Haitian-American infant development at twelve months. **Child. Dev.**, **61**:410-15, 1990.

- WILLIAMS, R.L.; CREASY, R.K.; CUNNINGHAM, G.C.; HAWES, W. E.; NORRIS, F.D.; TASHIRO, M. – Fetal growth and perinatal viability in Califórnia. **Obstet. Gynecol.**, **59**:624-32, 1982.
- WINICK, M. Malnutrition and brain development. **Pediatrics**, **74**:667-679, 1969.
- WLADIMIROFF, J.W.; TONGUE; H.M.; STEWART, P.A. - Doppler ultrasound assessment of cerebral blood flow in the human fetus. **Br J. Obstet. Gynaecol.**, **93**:471-5, 1986.
- WOODS, D.L.; MALAN, A.F.; HESSE, H.V. - Patterns of retarded fetal growth. **Early Human Dev.**, **3/3**:257-62, 1979.
- XAVIER, C.C.; ABDALLAH, V.O.S.; SILVA, B.R.; MUCILLO, G.; JORGE, S.M.; BARBIERI, M.A. – Crescimento de recém-nascidos pré-termo. **J. Pediatr.**, **71**:22-7, 1995.
- YOSHIDA, H.; YASUHARA, A.; KOBAYASHI, Y. – Transcranial Doppler sonographic studies os cerebral blood flow velocity in neonates. **Pediatr. Neurol.**, **7** :105-10, 1991.
- ZUGAIB, M. Identificação de risco obstétrico. In: ZUGAIB, M, SANCOVSKI, M - **O pré-natal**. 2 ed. Rio de Janeiro, Atheneu, 1994. p.49-54.



ANEXOS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO AVALIAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR NO PRIMEIRO ANO DE VIDA DE LACTENTES DE TERMO, PEQUENOS PARA A IDADE GESTACIONAL E SUA CORRELAÇÃO COM O FLUXO SANGÜÍNEO CEREBRAL POR ULTRASSONOGRRAFIA DOPPLER AO NASCIMENTO.

Responsável pela pesquisa, coleta e realização dos exames: Dra Iracema Muniz

Orientador do Projeto de Pesquisa: Prof. Dr. Vanda Maria G. Gonçalves

Supervisora da equipe de neurodesenvolvimento: Profa. Dra Vanda Maria G. Gonçalves

Paciente: _____ Dias de vida ___ HM _____.

Seu(a) filho(a) foi selecionado para participar de um programa que tem por objetivo avaliar o fluxo de sangue no cérebro comparando com o desenvolvimento no primeiro ano de vida. Este estudo está sendo realizado porque o recém-nascido com desnutrição ao nascer apresenta maior chance de ter retardo mental ou motor no futuro.

Para isso, no segundo dia de vida do(a) seu(a) filho(a), será feita uma foto do seu cérebro e coletado 0,5 ml do seu sangue. Com 6 meses de vida observaremos o comportamento do seu filho com brinquedos padronizados, para avaliar o desenvolvimento mental e físico. Isto não causará nenhum mal à criança, pois a quantidade de sangue é muito pequena, ela sentirá apenas uma pequena dor da picada da agulha. Caso aconteça algum problema com o seu(a) filho(a) por causa da pesquisa, nós lhe daremos tratamento médico e indenização.

Com isso queremos descobrir mais cedo os retardos no desenvolvimento do seu filho para que ele possa ser tratado logo e não tenha problemas no futuro.

Caso você tenha alguma dúvida sobre esse trabalho, estamos a disposição para esclarecer. Sua participação não é obrigatória e você poderá sair da pesquisa a qualquer momento, sem prejudicar o atendimento que seu(a) filho(a) está recebendo.

As crianças participantes deste estudo foram escolhidas segundo critérios definidos, por isso avisem a assistente social Maria de Fátima de Campos Fraçoso (telefone 0XX 19 7887994) se mudarem de endereço. Para que continuem fazendo parte deste grupo é muito importante que voltem para as consultas agendadas. Nós prometemos dar os vale-transportes e os lanches para as crianças, sempre que for preciso.

Havendo duas faltas seguidas ficará impossível participação do seu filho. Estas avaliações são de graça e as informações serão mantidas em segredo. Os dados obtidos serão utilizados apenas para pesquisa. Caso seja encontrado qualquer problema no desenvolvimento de seu filho, nós lhe comunicaremos e ele será encaminhado para tratamento de graça.

Eu, _____, RG _____ responsável legal pelo menor _____, residente à rua _____, n° _____, bairro _____, cidade _____ / _____ CEP _____, fone (____) _____, concordo com as colocações acima e quero participar deste Programa. Declaro ainda que autorizo filmagens, gravações e fotografias durante a pesquisa e a exibição delas desde que sem identificação.

Telefone do Comitê de Ética e Pesquisa para dúvidas ou reclamações: (019) 7888936. Dra. Iracema Muniz, responsável pela pesquisa: (0XX 19) 7889344

Responsável pelo paciente

Responsável pela pesquisa

FICHA DE PROTOCOLO DE ESTUDO DE FLUXO SANGÜÍNEO CEREBRAL

FICHA Nº _____ GRUPO _____

1 - Identificação

- 1.1. RN: _____
- 1.2. Sexo: M: F:
- 1.3. Procedência:
- 1.4. Data nasc.: ___/___/___
- 1.5. Hora: ___:___ h

2 - Dados maternos

- 2.1. Cor : branca não branca
Idade: _____ anos
- 2.2. Patologias crônicas:
hipertensão:
diabetes:
nenhuma:
outra:
- 2.3. Patologias gestacionais:
hipertensão-gestacional:
hipertensão+pré-eclampsia:
hipertensão+eclampsia
diabetes:
nenhuma:
outra: (_____)
- 2.4. Tabagismo: () fumante () não fumante:
fuma < 10 cig/dia: fuma ≥ 10 cig/dia:
- 2.5. Sofrimento fetal: () não
() sim: () DIP II () bradicardia outro (_____)
- 2.6. Líquido amniótico: () claro () meconial espesso () meconial fluido
- 2.6. Doppler intra-útero: () não
() sim () normal () alterado (alteração_____)

- 2.7. Tipo de parto: () normal () cesárea (indicação: _____)
- 2.8. Tempo de ligadura de cordão: _____s

3 - Dados recém-nascido

- 3.1. Peso: _____ g Estatura: _____ cm PC: _____ cm
- 3.2. Apgar : 1^o minuto: _____ 5^o minuto: _____
- 3.3. Idade gestacional:
(Capurro) _____ sem. _____ dias
(Amenorréia) _____ sem. _____ dias
(Eco) _____ sem. _____ dias
- 3.4. Estado nutricional: () AIG () PIG:
- 3.5. Índice ponderal: () normal () alterado
- 3.6. Proporção corporal: () simétrico () assimétrico
- 3.7. Policitemia: () sim () não

4 - Dados das variáveis pós-natais (com 24 - 48h de vida)

- 4.1. Ht : venoso ___/___/___%
- 4.2. Viscosidade :
shear rate 11,5s⁻¹ _____
- 4.3. PA: sist.: _____ mmHg diast.: _____ mmHg média: _____ mmHg
- 4.4. Fluxo cerebral em ACA : VFPS _____ cm/s
VFFD _____ cm/s
VMF _____ cm/s
IP _____
IR _____
- 4.5. Fluxo cerebral em ACM : VFPS _____ cm/s
VFFD _____ cm/s
VMF _____ cm/s
IP _____
IR _____

ROTEIRO DE EXAME DO 6º MÊS DA ESCALA BAYLEY

Nº PROJETO _____

Nome da criança: _____ HC _____

Nome da mãe: _____

Data de nascimento: ____/____/____ Data: ____/____/____

Idade cronológica ____ Idade corrigida _____

ESCALA MENTAL

- ____ 53 - Alcança um segundo cubo
 ____ 57 - Apanha o cubo agilmente
 ____ 58 - Segura 2 cubos por 3 segundos
 ____ 65 - Segura 2 ou 3 cubos por 3 segundos
 ____ 55 - Levanta a xícara invertida em 2 segundos
 ____ 67 - Levanta a xícara pela asa
 ____ 59 - Manipula o sino, com interesse nos detalhes
 ____ 66 - Toca o sino propositalmente
 ____ 49 - Sorri para sua imagem no espelho
 ____ 50 - Responde brincando com sua imagem no espelho
 ____ 51 - Observa bolinha de açúcar
 ____ 52 - Bate o objeto (colher) propositalmente, fazendo barulho
 ____ 56 - Olha para a colher que cai no chão, fazendo barulho
 ____ 60 - Presta atenção nos rabiscos
 ____ 62 - Puxa o barbante para segurar o aro
 ____ 63 - Imita vocalização
 ____ 64 - Cooperar no jogo
 ____ 70 - Responde diferencialmente para duas palavras familiares
 ____ 69 - Olha para os desenhos do livro
 ____ 73 - Vira páginas do livro
 ____ 72 - Olha para o conteúdo da caixa

OBSERVAÇÃO ACIDENTAL:

- ____ 54 - Transfere objeto de uma mão para outra
 ____ 61 - Vocaliza 3 vogais diferentes
 ____ 68 - Usa gesto para comunicar-se
 ____ 71 - Repete uma combinação vogal-consoante

ESCALA MOTORA

- ____ 38 - Troca de decúbito dorsal para ventral
 ____ 39 - Apanha pé(s) com as mãos
 ____ 42 - Tenta elevar-se sozinho para sentar
 ____ 33 - Puxa-se para a posição sentada (apoiando-se em nossos polegares)
 ____ 45 - Puxa-se para a posição em pé (apoiando-se em nossos polegares)
 ____ 28 - Senta sozinho momentaneamente por 2 segundos
 ____ 34 - Senta sozinho por 30 segundos
 ____ 36 - Senta sozinho estavelmente
 ____ 35 - Senta sozinho enquanto manipula um brinquedo
 ____ 29 - Apanha o bastão com toda a mão
 ____ 31 - Usa parcial oposição do polegar para apanhar o cubo

MENTAL	
RAW SCORE	
INDEX SCORE	
IC 95%	-
CLASSIFICAÇÃO	

MOTORA	
RAW SCORE	
INDEX SCORE	
IC 95%	-
CLASSIFICAÇÃO	

- _____ 37 - Usa polpa das pontas dos dedos para apanhar o cubo
- _____ 32 - Tenta obter bolinha de açúcar
- _____ 41 - Usa toda a mão para apanhar bolinha de açúcar
- _____ 48 - Leva colheres ou cubos para a linha média
- _____ 47 - Eleva-se sozinho para a posição sentada (puxando-se por uma cadeira)
- _____ 43 - Move-se para frente usando métodos antecedentes à marcha
- _____ 40 - Faz movimentos de trocar passos
- _____ 44 - Suporta o peso em pé momentaneamente (por 2 segundos)
- _____ 46 - Transfere peso enquanto de pé

OBSERVAÇÃO ACIDENTAL:

- _____ 30 - Preferência manual

Valores de fluxo sanguíneo cerebral, segundo o sexo do RN

Variáveis	sexo	<i>n</i>	mediana	(mínimo	máximo)	<i>p</i> valor ^(a)
VMF ACA (cm/s)	masculino	22	18,80	(14,17	22,54)	0,75
	feminino	38	18,79	(11,87	30,39)	
VMF ACM (cm/s)	masculino	22	29,12	(21,45	37,55)	0,29
	feminino	38	26,10	(12,29	71,78)	

(a) teste não-paramétrico de Mann-Whitney;

(b) *n* = número de sujeitos;

(c) ACA = artéria cerebral anterior; ACM = artéria cerebral média; VMF = velocidade média de fluxo.

Valores de fluxo sanguíneo cerebral, segundo o peso do RN

Variáveis	peso	<i>n</i>	mediana	(mínimo	máximo)	<i>p</i> valor ^(a)
VMF ACA (cm/s)	< 2.500 g	19	17,86	(11,87	30,39)	0,34
	≥ 2.500 g	41	19,07	(11,91	27,88)	
VMF ACM (cm/s)	< 2.500 g	19	25,89	(12,29	50,92)	0,18
	≥ 2.500 g	41	29,00	(20,08	71,78)	

(a) teste não-paramétrico de Mann-Whitney;

(b) *n* = número de sujeitos;

(c) ACA = artéria cerebral anterior; ACM = artéria cerebral média; VMF = velocidade média de fluxo.

Valores de fluxo sanguíneo cerebral, segundo a presença de policitemia neonatal

Variáveis	policitemia	<i>n</i>	mediana	(mínimo	máximo)	<i>p</i> valor ^(a)
VFPS ACA (cm/s)	sim	4	23,58	(19,65	25,83)	<0,01
	não	55	30,88	(17,97	48,85)	
VMF ACA (cm/s)	sim	4	14,91	(11,87	15,56)	<0,01
	não	55	18,91	(11,91	30,39)	
IR ACA	sim	4	0,602	(0,600	0,619)	0,05
	não	55	0,667	(0,533	0,759)	
VMF ACM(cm/s)	sim	4	25,70	(20,50	35,54)	0,61
	não	55	28,16	(12,29	71,78)	

(a) teste não-paramétrico de Mann-Whitney;

(b) *n* = número de sujeitos;

(c) ACA = artéria cerebral anterior; ACM = artéria cerebral média;

(d) VFPS = velocidade de fluxo no pico sistólico; VMF = velocidade média de fluxo; IR = índice de resistência;

(e) 1 RN sem valor de hematócrito.

Valores de fluxo sanguíneo cerebral, segundo o Índice Ponderal

Variáveis	Índice Ponderal	<i>n</i>	mediana	(mínimo	máximo)	<i>p</i> valor ^(a)
VMF ACA (cm/s)	alterado	6	17,79	(11,87	22,65)	0,64
	normal	54	18,79	(11,91	30,39)	
VMF ACM (cm/s)	alterado	6	29,14	(24,51	35,54)	0,32
	normal	54	27,76	(12,29	71,78)	

(a) teste não-paramétrico de Mann-Whitney;

(b) *n* = número de sujeitos;

(c) ACA = artéria cerebral anterior; ACM = artéria cerebral média; VMF = velocidade média de fluxo.

Valores de fluxo sanguíneo cerebral, segundo a idade gestacional

Variáveis	idade gestacional (semanas)	<i>n</i>	mediana	(mínimo	máximo)	<i>p</i> valor ^(a)
<i>VMF ACA (cm/s)</i>	37 ou 38	14	18,80	(13,01	30,39)	0,79
	39 ou 40	41	18,86	(11,87	27,88)	
	41	5	17,13	(13,24	25,21)	
<i>VMF ACM (cm/s)</i>	37 ou 38		27,03	(19,01	50,92)	0,77
	39 ou 40	14	29,00	(12,29	71,78)	
	41	41	25,74	(22,60	31,87)	

(a) teste não-paramétrico de Mann-Whitney;

(b) *n* = número de sujeitos;

(c) ACA = artéria cerebral anterior; ACM = artéria cerebral média; VMF = velocidade média de fluxo.

Valores de fluxo sanguíneo cerebral, segundo a presença de sofrimento fetal

Variáveis	Sufrimento fetal	<i>n</i>	mediana	(mínimo	máximo)	<i>p</i> valor ^(a)
VMF ACA (cm/s)	sim	8	19,78	(13,15	25,13)	0,65
	não	52	18,62	(11,87	30,39)	
VMF ACM (cm/s)	sim	8	30,10	(23,30	71,78)	0,16
	não	52	29,60	(12,29	50,92)	

(a) teste não-paramétrico de Mann-Whitney;

(b) *n* = número de sujeitos;

(c) ACA = artéria cerebral anterior; ACM = artéria cerebral média; VMF = velocidade média de fluxo.

Valores de fluxo sanguíneo cerebral, segundo o tipo de parto

Variáveis	Tipo de parto	<i>n</i>	mediana	(mínimo	máximo)	<i>p</i> valor ^(a)
VMF ACA (cm/s)	normal	41	18,72	(11,87	30,39)	0,66
	cesariana	19	18,86	(13,01	25,13)	
VMF ACM (cm/s)	normal	41	25,96	(12,29	50,92)	0,28
	cesariana	19	30,36	(19,01	71,78)	

(a) teste não-paramétrico de Mann-Whitney;

(b) *n* = número de sujeitos;

(c) ACA = artéria cerebral anterior; ACM = artéria cerebral média; VMF = velocidade média de fluxo.

Valores de fluxo sanguíneo cerebral, segundo os valores de viscosidade sanguínea

Variáveis	Viscosidade	<i>n</i>	mediana	(mínimo	máximo)	<i>p</i> valor ^(a)
VMF ACA (cm/s)	normal	39	19,07	11,91	30,39	0,08
	alterada	19	16,51	11,87	26,12	
VMF ACM (cm/s)	normal	39	28,16	19,01	71,78	0,95
	alterada	19	27,40	12,29	45,88	

(a) teste não-paramétrico de Mann-Whitney;

(b) *n* = número de sujeitos;

(c) ACA = artéria cerebral anterior; ACM = artéria cerebral média; VMF = velocidade média de fluxo;

(d) 2 RN sem valores de viscosidade sanguínea.

Valores de fluxo sanguíneo cerebral, segundo a presença de tabagismo durante a gestação

Variáveis	Tabagismo	<i>n</i>	mediana	(mínimo	máximo)	<i>p</i> valor ^(a)
<i>VMF AC (cm/s)</i>	sim	15	17,86	(11,91	30,39)	0,14
	não	45	19,56	(11,87	27,88)	
<i>VMF ACM (cm/s)</i>	sim	15	25,82	(20,08	50,92)	0,05
	não	45	29,11	(12,29	71,78)	

(a) teste não-paramétrico de Mann-Whitney;

(b) *n* = número de sujeitos;

(c) ACA = artéria cerebral anterior; ACM = artéria cerebral média; VMF = velocidade média de fluxo.

Perfil da população estudada (n =28)

Dados do RN	n (%)	estado nutricional				p valor ^(a)
		AIG		PIG		
		n	(%)	n	(%)	
Sexo						
Masculino	07 (25)	03	(19)	04	(33)	0,42
Feminino	21 (75)	13	(81)	08	(67)	
Cor						
Branca	12 (43)	06	(38)	06	(50)	0,70
Não branca	16 (57)	10	(62)	06	(50)	
Peso (gramas)						
< 2.500	10	0	(0)	10	(83)	<0,01
≥ 2.500	18	16	(100)	12	(17)	
APGAR 1º minuto						
< 7	02 (7)	1	(6)	1	(8)	1,00
≥ 7	26 (93)	15	(94)	11	(92)	
APGAR 5º minuto						
< 7	14 (50)	7	(44)	7	(58)	0,70
≥ 7	14 (50)	9	(56)	5	(42)	
IG (semanas)						
37	1 (4)	0	(0)	1	(8)	0,43
38	3 (11)	1	(6)	2	(17)	
39	11 (39)	8	(50)	3	(25)	
40	13 (46)	7	(44)	6	(50)	
Índice Ponderal						
Simétrico	24 (86)	16	(100)	8	(67)	0,02
Assimétrico	4 (14)	0	(0)	4	(33)	
Policitemia						
Presente	4 (15)	0	(0)	4	(33)	0,03
Ausente	23 (75)	15	(100)	8	(67)	

(a) Teste exato de Fisher;

(b) n = tamanho amostral;

(c) AIG = adequado para a idade gestacional; PIG = pequeno para a idade gestacional;

(d) 1 recém-nascido sem valor de hematócrito

Perfil das gestantes (n = 28)

Dados maternos	n (%)	estado nutricional				p valor ^(a)
		AIG		PIG		
		n	(%)	n	(%)	
Idade(anos)						0,07
≤ 17	2 (07)	0	(0)	2	(17)	
18 – 35	25 (90)	16	(100)	9	(75)	
≥ 35	1 (03)	0	(0)	1	(08)	
Paridade						1,00
1	10 (36)	06	(37)	04	(33)	
2	16 (21)	03	(19)	03	(25)	
3 ou mais	12 (43)	07	(44)	05	(42)	
Patologias crônicas						1,00
Ausentes	25 (90)	14	(88)	11	(92)	
Presentes	03 (10)	02	(12)	01	(08)	
Patologias gestacionais						0,28
Ausentes	13 (46)	09	(56)	04	(33)	
Presentes	15 (54)	07	(44)	08	(67)	
Tabagismo						0,43
Ausente	19 (68)	12	(75)	07	(58)	
Presente	09 (32)	04	(25)	05	(42)	
Sufrimento fetal						1,00
Ausente	24 (86)	14	(88)	10	(83)	
Presente	04 (14)	02	(12)	02	(17)	
Líquido amniótico						0,14
Claro	22 (79)	11	(69)	11	(92)	
Mecônio espesso	02 (07)	01	(06)	01	(08)	
Mecônio fluido	04 (14)	04	(25)	00	(00)	
Doppler intra-uterino^(d)						0,05
Normal	19 (79)	13	(100)	06	(67)	
Alterado	03 (21)	0	(0,0)	03	(33)	
Tipo de parto						1,00
Normal	08 (29)	05	(31)	03	(25)	
Cesariana	20 (71)	11	(69)	09	(75)	

(a) teste exato de Fisher; (b) n = tamanho amostral;

(a) AIG = adequado para a idade gestacional; PIG = pequeno para a idade gestacional;

(b) Doppler intra-uterino não realizado em 6 casos, sendo 3 PIG e 3 AIG.

Valores de fluxo sanguíneo cerebral, segundo o estado nutricional do RN (n = 28)

Variáveis	Estado Nutricional	n	mediana	(mínimo	máximo)	P valor ^(a)
VFPS ACA (cm/s)	AIG	16	32,57	(23,58	46,61)	0,02
	PIG	12	23,58	(17,97	37,06)	
VFFD ACA (cm/s)	AIG	16	10,11	(7,30	14,04)	0,12
	PIG	12	7,86	(5,62	12,92)	
VMF ACA (cm/s)	AIG	16	18,88	(15,56	27,88)	0,02
	PIG	12	14,91	(11,87	22,31)	
IR ACA	AIG	16	0,663	(0,580	0,750)	0,11
	PIG	12	0,616	(0,545	0,703)	
IP ACA	AIG	16	1,125	(0,912	1,481)	0,31
	PIG	12	1,062	(0,850	1,294)	
VFPS ACM (cm/s)	AIG	16	49,69	(40,99	99,95)	0,60
	PIG	12	49,97	(23,02	57,28)	
VFFD ACM (cm/s)	AIG	16	13,20	(8,42	47,17)	0,66
	PIG	12	12,35	(6,18	21,34)	
VMF ACM (cm/s)	AIG	16	26,85	(20,08	71,78)	0,63
	PIG	12	26,35	(12,29	36,70)	
IR ACM	AIG	16	0,703	(0,523	0,764)	0,87
	PIG	12	0,689	(0,592	0,798)	
IP ACM	AIG	16	1,327	(0,735	1,734)	0,85
	PIG	12	1,283	(0,979	1,741)	

(a) teste não-paramétrico de Mann-Whitney;

(b) n = tamanho amostral;

(c) AIG = adequado para a idade gestacional; PIG = pequeno para a idade gestacional;

(d) ACA = artéria cerebral anterior; ACM = artéria cerebral média; VFPS = velocidade de fluxo no pico sistólico; VFFD = velocidade de fluxo no final da diástole; VMF = velocidade média de fluxo; IP = índice de pulsatilidade; IR = índice de resistência de Pourcelot

Análise das variáveis perinatais em relação à velocidade média de fluxo em artéria cerebral anterior (n=28)

Variável independente	classes	parâmetro estimado	Erro padrão	t valor	p valor
<i>Intercepto</i>	-	2,32919	0,19255	12,10	<0,01
<i>Estado nutricional</i>	AIG/PIG	0,26437	0,07666	3,45	<0,01
<i>Pressão arterial média</i>	contínua	0,00739	0,00332	2,23	0,04

(a) $R^2 = 0,36$

(b) Modelos de regressão; variável dependente: velocidade média de fluxo (VMF) em artéria cerebral anterior (ACA) em logaritmo;

(c) seleção *stepwise* de variáveis; a transformação logarítmica foi necessária para obedecer ao pressuposto de normalidade dos resíduos do modelo.

Análise das variáveis perinatais em relação à velocidade média de fluxo em artéria cerebral média (n=28)

Variável independente	classes	parâmetro estimado	Erro padrão	t valor	p valor
<i>Intercepto</i>	-	2,64830	0,23783	11,14	<,01
<i>Sofrimento fetal</i>	sim/não	0,31450	0,13831	2,27	0,03
<i>Pressão arterial média</i>	contínua	0,01295	0,00465	2,78	0,01
<i>Tabagismo</i>	sim/não	-0,23596	0,11400	-2,07	0,04

(a) $R^2 = 0,38$

(b) Modelos de regressão; variável dependente: velocidade média de fluxo (VMF) em artéria cerebral média (ACM) em logaritmo;

(c) seleção *stepwise* de variáveis; a transformação logarítmica foi necessária para obedecer ao pressuposto de normalidade dos resíduos do modelo.

Correlação entre o Índice Ponderal e os “Index Scores” referentes às Escalas Mental e Motora das Escalas Bayley de Desenvolvimento Infantil (n = 28)

<i>Índex Score</i>	Índice Ponderal	<i>n</i>	mediana	(mínimo	máximo)	<i>p</i> valor ^(b)
<i>MEINDEX</i>	simétrico	24	91,0	(74	102)	0,79
	assimétrico	4	91,0	(86	100)	
<i>MOINDEX</i>	simétrico	24	91,0	(61	114)	0,43
	assimétrico	4	85,0	(82	100)	

(a) *n* = tamanho amostral;

(b) teste não-paramétrico de Mann-Whitney;

(c) AIG = adequado para a idade gestacional; PIG = pequeno para a idade gestacional;

(d) MEINDEX = Índice Score da Escala Mental;

(e) MOINDEX = Índice Score da Escala Motora;

Correlação entre o peso ao nascer e os “Index Scores” referentes às Escalas Mental e Motora das Escalas Bayley de Desenvolvimento Infantil (n = 28)

<i>Índex Score</i>	Peso ao nascer	<i>n</i>	mediana	(mínimo	máximo)	<i>p</i> valor ^(b)
<i>MEINDEX</i>	< 2.500 g	10	86,0	(74	100)	0,22
	≥ 2.500 g	18	92,0	(80	102)	
<i>MOINDEX</i>	< 2.500 g	10	85,0	(61	104)	0,16
	≥ 2.500 g	18	91,0	(79	114)	

(a) *n* = tamanho amostral;

(b) teste não-paramétrico de Mann-Whitney;

(c) AIG = adequado para a idade gestacional; PIG = pequeno para a idade gestacional;

(d) MEINDEX = Índex Score da Escala Mental;

(e) MOINDEX = Índex Score da Escala Motora;